

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

TROMBOPROFILAXIS EN CIRUGÍA TORÁCICA

TESIS DOCTORAL

AUTORA:

Marta Jiménez Fernández

DIRECTORES

Dr. D. José Luis García Fernández

Prof. Dr. D. Ramón Moreno Balsalobre

MADRID, 2017

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

TROMBOPROFILAXIS EN CIRUGÍA TORÁCICA

TESIS DOCTORAL presentada por la Licenciada en Medicina
Dña. Marta Jiménez Fernández para optar al grado de Doctor en
Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid

DIRECTORES

Dr. D. José Luis García Fernández

Prof. Dr. D. Ramón Moreno Balsalobre

MADRID, 2017

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

D. **José Luis García Fernández**, Médico Adjunto del Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario de La Princesa de Madrid y Doctor en Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid,

CERTIFICO:

Que Dña. Marta Jiménez Fernández ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo titulado: “TROMBOPROFILAXIS EN CIRUGÍA TORÁCICA” y que reúne los requisitos exigidos para optar al grado de Doctor en Medicina.

Para que así conste, firmo el presente certificado en Madrid, a 24 de Abril de 2017

Fdo.: José Luis García Fernández

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE DOCTORADO DE LA UAM

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

D. **Ramón Moreno Balsalobre**, Jefe de Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario de La Princesa de Madrid, Profesor Asociado del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y Doctor en Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid,

CERTIFICO:

Que Dña. Marta Jiménez Fernández ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo titulado: “TROMBOPROFILAXIS EN CIRUGÍA TORÁCICA” y que reúne los requisitos exigidos para optar al grado de Doctor en Medicina.

Para que así conste, firmo el presente certificado en Madrid, a 24 de Abril de 2017

Fdo.: Ramón Moreno Balsalobre

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE DOCTORADO DE LA UAM

AGRADECIMIENTOS

Quisiera que estas GRACIAS, no fueran aquella palabra con tinte de automatismo que utilizamos en nuestro día a día. Quisiera, que cada uno que leyera estas letras pudiese percibir mi cariño, mi gratitud sincera por su ayuda. En ocasiones directa y otras de forma indirecta, para poder llevar a cabo este trabajo, para poder llegar hasta aquí.

Sin lugar a duda esta tesis es el resultado del trabajo del Servicio de Cirugía Torácica del Hospital de La Princesa. Gracias por su colaboración imprescindible en este estudio. Al Dr. García Fernández, director de este proyecto, quien confió en mí para llevarlo a cabo y quien tanto me enseñó durante mi periodo formativo. A los Dres. Dr. Moreno, codirector de la tesis doctoral y al Dr. Pun Tam, por ser cada uno un pilar indispensable en mi andadura por la cirugía, por enseñarme a ser torácica y a disfrutar de esta especialidad. Al Dr. Prieto y a mis compañeros de residencia: Dr. Risco, Dr. Amor, Dr. Ovejero y Dra. López. Por todas las horas compartidas, porque sin ellos este estudio no se podría haber llevado a cabo.

Mi gratitud también al Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital de La Princesa, por realizar las ECO DOPPLER de los pacientes.

A mis compañeros y amigos del Hospital Universitario de Getafe, por su interés en cada paso que daba en este análisis, por sus recomendaciones y su apoyo. Gracias Dr. Bravo, gracias Dra. De Olaiz.

Gracias a mi familia. A mis padres Fidel y Sagrario, por tatuarme el esfuerzo, el respeto y el trabajo en mi ADN. Por permitirme acceder a esta maravillosa profesión, por ser incondicionales en su cuidado, en su amor y en su ayuda. A mis hermanas mayores y a mi hermano, Raquel, Esther y Carlos, que me han acompañado, protegido y aconsejado desde que nací.

Gracias a Irene, María, Clara Rey, Cristina, Bárbara, Marta Martínez, Rocío y Susana: mis hermanas de vida. Juntas hemos crecido, sentido y vivido. Juntas vimos como la enfermedad tromboembólica nos separaba de Clara Cuevas. Motivo, también por el cual, efectué este trabajo. Gracias a María Posada, mi gran amiga.

Gracias a Jimena, por ser mi fuente de energía, por regalarme su mirada, sus abrazos, su sonrisa y su carcajada.

Y por último, gracias a mi guía en este camino. Por darme el impulso necesario para no abandonar este texto en el cajón del escritorio. Gracias por comprender las horas robadas a nuestro día a día, por ser el mejor compañero de viaje y el mejor socio de cada proyecto. Gracias por ser mi marido. Mi mayor agradecimiento es para ti Joaquín.

Abreviaturas y acrónimos

AAS.	Ácido Acetil Salicílico
AEC	Asociación Española de Cirujanos
ACCP.	American College of Chest Physicians
ADP	Adenosín difosfato
AngioTC.	Angiografía por tomografía computarizada
ANT	Anterior
ASCO	American Society of Medical Oncology
AT	Antitrombina
ATP	Adenosín trifosfato
ATS	American Thoracic Society
ACVA	Accidente vascular cerebral agudo
AVK	Antagonistas de vitamina K
BNP	Péptido natriurético tipo B
CNI	Compresión neumática intermitente
DCHA	Derecha
DM	Diabetes Mellitus
DL	Dislipemia
DLCO	Capacidad de difusión de monóxido de carbono
DS	Desviación estándar
EEII	Extremidades inferiores
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas)
EP	Embolia pulmonar
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
EPID	Enfermedad pulmonar intersticial difusa
ERS	European Respiratory Society
ESMO	European Society of Medical Oncology
ESTS	European Society of Thoracic Surgery
ETV	Enfermedad tromboembólica venosa
EVA	Escala visual analógica
FAP	Fuga aérea persistente

FBP	Fístula broncopleurale
FEV1	Volumen máximo de aire espirado en el primer segundo
FVC	Capacidad vital forzada
HBPM	Heparina bajo peso molecular
HNF	Heparina no fraccionada
HTA	Hipertensión arterial
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IC	Intervalo de confianza
IMC	Índice de masa corporal
INR	International Normalized Ratio
IZDA	Izquierda
ISTH	International Society of Thrombosis and Haemostasis
ITU	Infección tracto urinario
IV	Intravenoso
LID	Lóbulo inferior derecho
LII	Lóbulo inferior izquierdo
LM	Lóbulo medio
LSD	Lóbulo superior derecho
LSI	Lóbulo superior izquierdo
MCG	Medias elásticas de compresión gradual
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds ratio
PESI	Pulmonary Embolism Severity Index
Ppo-FEV1	Valor postoperatorio previsto del volumen máximo de aire espirado en el primer segundo
POST	Posterior
RAO	Retención aguda de orina
RIETE	Registro internacional para la enfermedad tromboembólica
SECT	Sociedad Española de Cirugía Torácica
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
SEPAR	Sociedad Española de Patología Respiratoria
SDRA	Síndrome de distrés respiratoria agudo

TEP	Tromboembolismo pulmonar
TVP	Trombosis venosa profunda
TTPA	Tiempo parcial de tromboplastina activado
UI	Unidades internacionales
VATS	Video assisted thoracoscopic surgery
V/Q	Ventilación/Perfusión
Vd	Ventrículo derecho
VHC	Virus hepatitis C

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	<u>Pág.</u> 1
1. ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA	2
1.1. Generalidades	2
1.2. Fisiología de la trombogénesis: hemostasia y coagulación sanguínea	3
1.2.1. Hemostasia	3
1.2.2. Mecanismo de coagulación de la sangre	4
1.2.3 Retroalimentación positiva de la formación del coágulo	7
1.2.4 Prevención de la coagulación sanguínea en el sistema vascular normal: anticoagulantes intravasculares	8
1.2.5 Lisis de coágulos sanguíneos: plasmina	9
2. TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA	10
2.1. Concepto	10
2.2. Etiología	10
2.3. Clínica	14
2.4. Diagnóstico	15
2.5. Tratamiento	20
2.5.1. Anticoagulación inicial	20
2.5.2. Anticoagulación a largo plazo	21
3. TROMBOEMBOLISMO PULMONAR	23
3.1. Concepto, factores de riesgo y epidemiología	23
3.2. Fisiopatología y manifestaciones clínicas	24
3.3. Diagnóstico	25
3.4. Clasificación pronóstica de los pacientes con tromboembolia pulmonar	34
3.5. Tratamiento	37
3.5.1. Tratamiento en fase inicial: desde el diagnóstico hasta completar 3-6 meses	37
3.5.2. Tratamiento de la tromboembolia pulmonar a largo plazo	42
4. PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA	45
4.1. Métodos farmacológicos utilizados en profilaxis antitrombótica	46
4.2. Métodos físicos empleados en profilaxis antitrombótica	53

4.3. Profilaxis antitrombótica en procesos o enfermedades médicas	55
4.4. Profilaxis antitrombótica en procesos quirúrgicos	59
4.4.1. Generalidades	59
4.4.2. Pacientes sometidos a cirugía general y abdomino-pélvica	62
4.4.3. Pacientes sometidos a cirugía bariátrica	65
4.4.4. Pacientes sometidos a cirugía vascular	66
4.4.5. Cirugía plástica y reconstructora	66
4.4.6. Pacientes oncológicos quirúrgicos	68
 5. ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN CIRUGÍA TORÁCICA	71
5.1. Cirugía torácica. Definición de la especialidad y campo de acción	71
5.2. Generalidades del carcinoma broncogénico	71
5.3. Procedimientos más habituales de la cirugía torácica	77
5.3.1. Abordaje quirúrgico	77
5.3.2. Resección pulmonar	80
5.3.3. Patología quirúrgica del mediastino	81
5.3.4. Patología quirúrgica pleural	82
5.3.5. Patología quirúrgica de la pared torácica	83
5.4. Prevalencia de la enfermedad tromboembólica en cirugía torácica	83
5.5. Profilaxis antitrombótica en cirugía torácica	86
 II. HIPOTESIS Y OBJETIVOS	88
1. HIPÓTESIS DE TRABAJO	89
2. OBJETIVOS	90
 III. PACIENTES Y MÉTODOS	91
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	92
1.1. Selección de la muestra	92
1.1.1. Criterios de inclusión	92
1.1.2. Criterios de exclusión	94
 2. DEFINICIÓN DE CASO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA	95

3. VARIABLES DEL ESTUDIO	96
3.1. Variables demográficas y antecedentes personales	96
3.2. Variables preoperatorias	97
3.3. Variables intraoperatorias	98
3.4. Variables del postoperatorio	99
3.5. Variables relacionadas con la enfermedad tromboembólica	104
 4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	 105
4.1. Estadística descriptiva	105
4.2. Estadística analítica	105
 5. ASPECTOS ÉTICO-LEGALES	 106
 IV. RESULTADOS	 107
1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA POBLACIÓN	108
2. ANÁLISIS EN FUNCIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN DE PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA DOMICILIARIA	109
2.1. Antecedentes personales	109
2.2. Variables preoperatorias	111
2.2.1. Localización de la lesión	111
2.2.2. Diagnóstico patológico y neoadyuvancia	112
2.2.3. Parámetros de coagulación en analítica preoperatoria	114
2.2.4. Evaluación respiratoria preoperatoria	115
2.3. Variables intraoperatorias	116
2.3.1. Vía de abordaje	116
2.3.2. Procedimiento quirúrgico	117
2.3.3. Tiempo quirúrgico medido en minutos	117
2.3.4. Drenajes	118
2.4. Variables del postoperatorio	119
2.4.1. Estancia hospitalaria postquirúrgica	119
2.4.2. Complicaciones inmediatas	120
2.4.3. Mortalidad peri operatoria	125
2.4.4. Complicaciones postquirúrgicas tardías	125

2.4.5. Adyuvancia	126
3. EPISODIOS TROMBOEMBÓLICOS	127
4. ¿EXISTE UNA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA A LA HORA DE DESARROLLAR ETV EN FUNCIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN DE PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA DOMICILIARIA?	128
4.1. Adherencia terapéutica	129
5. VARIABLES RELACIONADAS CON EL DESARROLLO DE ETV EN AMBAS POBLACIONES	130
6. FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE ETV-ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE REGRESIÓN LOGÍSTICA	133
7. SEGURIDAD DEL USO DE HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR	135
8. UTILIDAD DE LOS MÉTODOS DE SCREENING EN EL GRUPO DE PACIENTES CON HBPM DOMICILIARIA	137
8.1. Determinación de D-Dímero	137
8.2. Exploración física de miembros inferiores	138
8.3. ECO DOPPLER de miembros inferiores en pacientes asintomáticos	139
V. DISCUSIÓN	140
1. HOMOGENEIDAD DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS	141
2. ¿EXISTE UNA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA A LA HORA DE DESARROLLAR ETV EN FUNCIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN DE PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA DOMICILIARIA EN LOS PACIENTES A ESTUDIO?	142
2.1. Duración/tiempo de la profilaxis	142
2.2. Adherencia terapéutica	147

3. FACTORES DE RIESGO INDEPENDIENTES PARA EL DESARROLLO DE ETV EN EL POSTOPERATORIO DE CIRUGÍA TORÁCICA	148
4. SEGURIDAD DEL USO DE HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR EN EL POSTOPERATORIO DE CIRUGÍA TORÁCICA	155
4.1. Reacción alérgica	155
4.2. Sangrado postoperatorio	156
5. RECOMENDACIONES DE PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA EN CIRUGÍA TORÁCICA	159
6. UTILIDAD DE LOS MÉTODOS DE SCREENING EN EL GRUPO DE PACIENTES CON HBPM DOMICILIARIA	162
6.1. Determinación de D-Dímero	162
6.2. ECO DOPPLER de miembros inferiores en pacientes asintomáticos ..	163
6.3. Examen físico de miembros inferiores	165
VI. CONCLUSIONES	166
VII. RESUMEN	168
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	174
IX. ANEXO	190

I. INTRODUCCIÓN

1. ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

1.1. GENERALIDADES

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en sus dos formas habituales de presentación, trombosis venosa profunda (TVP) y su complicación más grave el tromboembolismo pulmonar (TEP), ha adquirido gran importancia dentro de la patología médica, por el incremento de su incidencia, el impacto en la morbilidad, así como en el coste sanitario y consumo de recursos. Como concepto básico, se define *trombo* (1) a la masa sólida formada en el interior del corazón o de los vasos a partir de los elementos de la sangre. Se denomina *coágulo* (1) a la masa que forma la sangre al pasar de estado líquido al sólido fuera del aparato circulatorio. La tromboembolia, es un fenómeno complejo, de producción y desprendimiento de trombos, que ocluyen porciones del sistema vascular. Si el área afectada es la circulación pulmonar, su manifestación clínica será la embolia pulmonar (EP).

Las estimaciones más recientes en nuestro país determinan una incidencia de 154 nuevos casos de ETV por 100.000 habitantes cada año (2). En 2008 Guijarro et al. (3), realizaron un estudio sobre la Enfermedad Tromboembólica en España. Obtuvieron los datos de las altas hospitalarias codificadas por el Sistema Nacional de Salud entre 1999 y 2005. El 0,82% (0,69% - 0,92%) del total de altas hospitalarias lo fueron por ETV, con una estimación de diagnósticos totales (hospitalizados o no) de 154/100.000. Esto representa 60 millones de euros anuales, sólo en costes directos hospitalarios, de los cuales 40 millones corresponden a la EP (4). Por tanto, establecer medidas de prevención en aquellos pacientes que se consideren de riesgo, supone la mejor estrategia, para combatir a esta enfermedad.

1.2. FISIOLÓGÍA DE LA TROMBOGÉNESIS: HEMOSTASIA Y COAGULACIÓN SANGUÍNEA

Para entender el desarrollo de las enfermedades tromboembólicas, será necesario conocer la fisiología de la hemostasia y la coagulación sanguínea.

1.2.1. HEMOSTASIA

La hemostasia hace referencia a la prevención de pérdida de sangre. Se lleva a cabo por los siguientes mecanismos:

- **Espasmo vascular**: Consiste en la contracción del músculo liso del vaso ante el estímulo del trauma de su pared. En dicha contracción participa el espasmo miógeno local, factores autacoides y los reflejos nerviosos. En los vasos de menor calibre, las plaquetas con la liberación de tromboxano A₂ son las responsables directas.

- **Formación de tapón plaquetario y mecanismo de acción**: Si la agresión en el vaso es muy pequeño en vez de sellarse con un coágulo, se sella con un tapón plaquetario. Se trata de un mecanismo de taponamiento extremadamente importante que ocurre centenas de veces diariamente. La concentración normal de las plaquetas en la sangre está entre 150000 y 300000 por μl . Su citoplasma contiene moléculas de actina y de miosina así como tromboastenina, que le proporcionan capacidad contráctil. También contienen restos de retículo endoplásmico y de aparato de Golgi que almacenan iones calcio, así como sistemas enzimáticos con capacidad de formar ATP (adenosín trifosfato) y ADP (adenosín difosfato). Las plaquetas también poseen sistemas enzimáticos que sintetizan prostaglandinas y factor estabilizador de la fibrina en incluso un factor de crecimiento que hace que las células endoteliales vasculares, las musculares y los fibroblastos, crezcan.

En la membrana celular de los trombocitos, destaca la capa de glucoproteínas, que evita su adherencia al endotelio normal y la favorece en el dañado.

El tapón plaquetario es importante para cerrar diminutas laceraciones de pequeños vasos sanguíneos, que se producen multitud de veces

diariamente. En dicha disrupción de la pared vascular, se activan sucesivamente un mayor número de plaquetas que atraen a su vez a otras, hasta formar el tapón. Esto es debido a las proteínas contráctiles que se adhieren al colágeno y al factor de *Von Willebrand*, que se filtra en el tejido traumatizado desde el plasma. También las plaquetas segregan ADP y sus enzimas forman el tromboxano A₂.

- **Coagulación sanguínea en el vaso roto:** El coágulo empieza a aparecer en 15-20 segundos si el traumatismo de la pared ha sido grave y en 1-2 minutos si ha sido menor. Se inicia con las plaquetas y las proteínas sanguíneas que se adhieren a la pared. En los 3-6 minutos siguientes a la rotura, cuando ésta no es muy grande, el vaso se rellena con un coágulo. Y en la hora después el coágulo se retrae, lo que cierra aun más el vaso. Una vez que se ha formado, el coágulo puede ser invadido por fibroblastos y después por tejido conjuntivo, o puede disolverse.

A la inversa cuando pasa sangre a los tejidos y aparecen coágulos allí donde no eran necesarios, se activan sustancias especiales que hay dentro del coágulo y que funcionan como enzimas para disolverlo.

1.2.2. MECANISMO DE LA COAGULACIÓN DE LA SANGRE

El taponamiento tiene lugar en tres etapas:

- En respuesta a la rotura del vaso o lesión de la propia sangre, tiene lugar una cascada de reacciones químicas, en la que participa una docena de factores y cuyo resultado es la formación del **activador de la protrombina**. Este paso es el factor limitador de la velocidad de la coagulación, ya que las etapas finales ocurren con rapidez para formar el propio coágulo. Se forma generalmente de dos maneras, que interactúan constantemente entre sí: la **vía extrínseca** y la **vía intrínseca** que empieza en la propia sangre.
 - **Vía extrínseca:** se inicia con el traumatismo de la pared vascular y de los tejidos extravasculares que entran en contacto con la sangre. Es de naturaleza explosiva y su velocidad está limitada por la cantidad de factor tisular liberado así como la cantidad de

factores X, VII y V presentes en la sangre. Se desarrollan los siguientes pasos:

- Liberación del factor o tromboplastina tisular: Que actúa como enzima proteolítica, que activa el factor VII, formando el factor VIIa (activado).
- Activación del factor X: por la acción del factor VIIa en presencia de iones calcio.
- Formación del activador de la protrombina: una vez creado el factor Xa se combina con los fosfolípidos tisulares y con el factor V para formar el complejo activador de la protrombina. Este complejo, permite la transformación de protrombina en trombina. La acción proteolítica de la trombina, como si de una rueda infinita se tratara, activa a su vez el factor V. Siendo el factor Xa la proteasa que permite el paso de protrombina a trombina y los fosfolípidos y el factor V, catalizadores del proceso. Para todos los pasos se necesita Ca^{2+} .

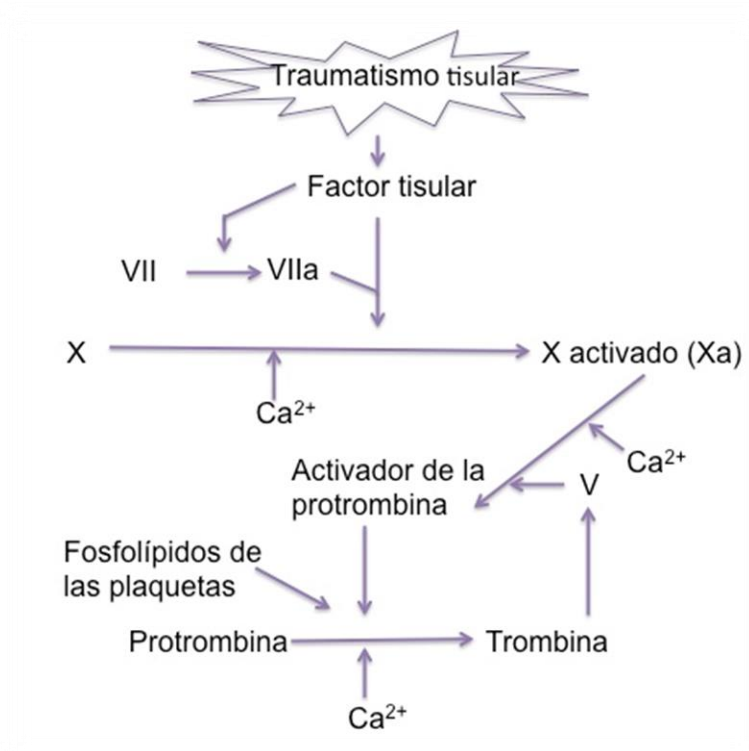


Figura 1. Vía extrínseca para la iniciación de la coagulación

- **Vía intrínseca:** Se inicia con el traumatismo de la sangre o la exposición de la sangre al colágeno, a partir de una pared vascular traumatizada. Es un proceso lento y se necesita aproximadamente 5 minutos para llevarse a cabo.
 - El traumatismo sanguíneo o la exposición de la sangre al colágeno de la pared vascular, *condiciona al factor XII* (que adquiere la configuración molecular de XIIa) y *las plaquetas*. El estímulo de las plaquetas, libera a los fosfolípidos plaquetarios que participan en distintas fases de la coagulación.
 - El factor XII activa al factor XI, en este paso se requiere cininógeno de APM y precalicreína.
 - El factor conseguido en el paso anterior activa al factor IX, obteniendo IXa. Consecutivamente, mediante la acción del factor VIII, IX, los fosfolípidos y el factor 3 de las plaquetas traumatizadas, se activa el factor X. Y con este último proceso se inicia la vía extrínseca de la coagulación.
- En resumen, con la compleja cascada de reacciones descritas anteriormente se consigue la formación del complejo activador de la protrombina. Este complejo cataliza la conversión de protrombina en trombina, en presencia de cantidades suficientes de calcio iónico. La protrombina es una proteína que se forma continuamente en el hígado. Para su formación al igual que para la formación de otros factores de la coagulación, el hígado necesita vitamina K.
- La trombina polimeriza las moléculas de fibrinógeno en fibras de fibrina, en 10-15 segundos, que atrapa en su red a las plaquetas, células sanguíneas y plasma para formar el coágulo. El fibrinógeno es una proteína de alto peso molecular. Esto hace que la filtración desde los vasos a los líquidos intersticiales sea escasa y que a su vez el intersticio no se coagule. Sin embargo cuando la permeabilidad de los capilares aumenta por alguna patología, el fibrinógeno se filtra en una cantidad suficiente que puede permitir la coagulación al igual que en la sangre y en el plasma.

En las primeras fases de la polimerización, la fibrina se mantiene unida mediante enlaces de hidrógeno no covalentes débiles, formando un coágulo débil, pero gracias a una sustancia que se denomina factor estabilizador de la fibrina opera como una enzima que crea enlaces covalentes entre más y más moléculas de monómero de fibrina, que contribuyen a la fuerza de la red formada. Esta red va en todas las direcciones atrapando células sanguíneas, plaquetas, plasma, fijándose a cualquier brecha vascular e impidiendo pérdidas de sangre mayores.

1.2.3. RETROALIMENTACIÓN POSITIVA DE LA FORMACIÓN DEL COÁGULO

Una vez que ha empezado a desarrollarse el coágulo sanguíneo, se extiende a la sangre circundante, de forma inmediata y promueve más la coagulación mediante retroalimentación positiva. Así la trombina podrá actuar sobre más factores de la coagulación, que actúan a su vez sobre factores de coagulación que intervienen en la formación del factor activador de la trombina. Así continua creciendo el coágulo hasta que deja de perderse sangre.

1.2.4. PREVENCIÓN DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA EN EL SISTEMA VASCULAR NORMAL: ANTICOAGULANTES INTRAVASCULARES

Los factores más importantes para evitar la coagulación en el sistema vascular, provienen del endotelio: la superficie, una capa de glucocáliz que repele a los factores de coagulación y a las plaquetas y una proteína unida a la membrana endotelial que se denomina *trombomodulina*. Esta proteína además de retrasar la coagulación al unirse a la trombina, activa la *proteína C*, que inactiva los factores V y VII activados.

Además de los factores endoteliales el organismo cuenta con anticoagulantes en la propia sangre, son aquellos que eliminan la trombina. Mientras que se forma el coágulo, la mayor parte de la trombina formada se absorbe por las fibras de fibrina que se forma durante el proceso y por la *antitrombina III*, que bloquea aun más el efecto de la trombina sobre el fibrinógeno. Esto ayuda a evitar la extensión excesiva del coágulo.

Otro poderoso anticoagulante, aunque en concentración sanguínea normalmente baja es la *heparina*. La producen numerosas células, pero la mayor cantidad es en los mastocitos basófilos. Los mastocitos son abundantes en el tejido pericapilar de los pulmones y del hígado. Esta explicación tiene su base en que los órganos citados, reciben muchos coágulos embólicos formados en la sangre venosa y la formación suficiente de heparina, impide el mayor crecimiento de los coágulos. Es un polisacárido con carga muy negativa.

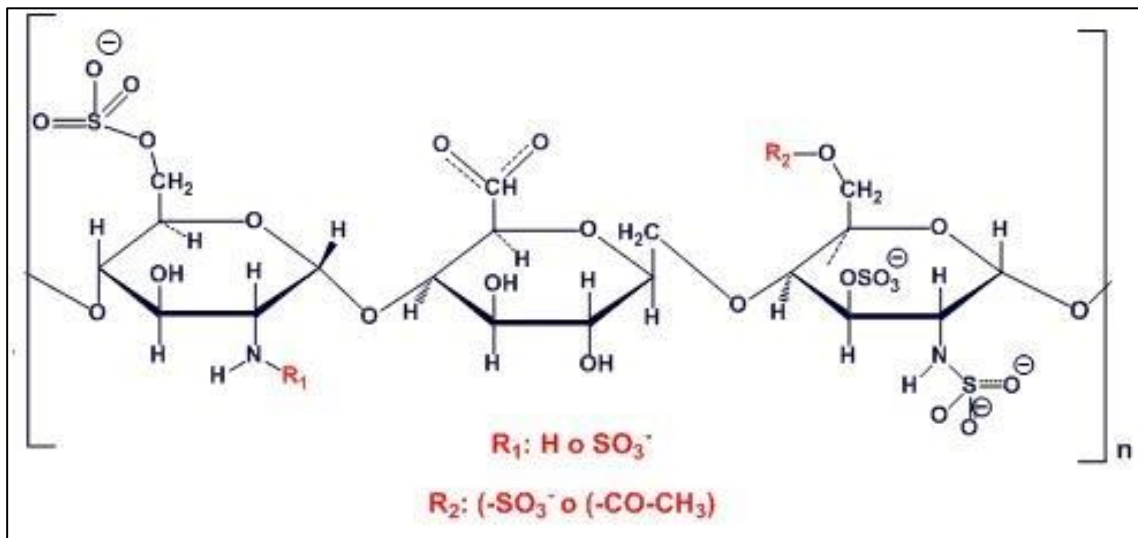


Figura 2. Estructura química de la Heparina

Por sí misma no tiene grandes propiedades anticoagulante, pero cuando se combina con la *antitrombina III*, la actividad de esta aumenta de forma exponencial, por lo que en presencia de heparina, la eliminación de trombina es casi instantánea. No sólo es eficaz en este proceso, sino también en la eliminación del factor XII, XI, X y IX activados.

1.2.5. LISIS DE COÁGULOS SANGUÍNEOS: PLASMINA

El coágulo formado contiene gran cantidad de *plasminógeno*. Se trata de una globulina que se activa a partir una proteína denominada plasmina, cuya función es lisar el propio coágulo destruyendo muchos de los factores de la coagulación y haciendo que la sangre sea menos coagulable.

Este proceso de lisis no puede llevarse a cabo, hasta que no se haya activado. La activación se lleva a cabo por el *activador del plasminógeno* tisular, segregado por los tejidos dañados y el endotelio vascular, de forma muy lenta. Este catalizador, después de que el coágulo haya detenido la hemorragia, convierte el plasminógeno en plasmina y elimina sucesivamente el coágulo innecesario. Este proceso, se lleva a cabo en los millones de vasos periféricos de pequeño calibre y es una función especialmente importante de la plasmina.

2. TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

2.1. CONCEPTO

Se trata de la coagulación intravascular debido a la estasis sanguínea en una o más venas de los miembros inferiores. Después, este coágulo crece principalmente en la dirección de la sangre venosa que se mueve lentamente, algunas veces ocupando toda la longitud de las venas de la pierna y llegando en ocasiones por encima de la vena ilíaca común y de la vena cava inferior(5).

2.2. ETIOLOGÍA

Ya en el siglo XIX Virchow describió la triada que lleva su nombre, explicando la etiología de la trombosis: lesión endotelial, estasis venoso e hipercoagulabilidad. Así pues, aquellas situaciones clínicas que implican estos tres procesos, predisponen al desarrollo de una TVP y se conocen como factores de riesgo. A menudo concurren varios factores y es complejo cuantificar el riesgo de cada factor (6). Si no concurren factores desencadenantes se denomina TVP espontánea o idiopática. En estos últimos, en realidad se ha demostrado que un gran número de ellos están asociados a neoplasias ocultas o patología trombofílica (7).

Los factores que más predisponen a desarrollar TVP son la inmovilización y la cirugía. De acuerdo con los datos del registro prospectivo RIETE, que incluye en la actualidad más de 40.000 casos consecutivos de ETV sintomática, el 12% habían sido sometidos a una intervención quirúrgica en las ocho semanas previas al diagnóstico de esta complicación (8). La incidencia más elevada de ETV postoperatoria se presenta en pacientes operados por cáncer y en aquellos sometidos a cirugía ortopédica y traumatológica, ya que en éstos concurren los principales factores predisponentes.

El cáncer juega un papel muy importante para el desarrollo de TVP. Desde la publicación de Bick en 2003, conocemos una serie de circunstancias sanguíneas, provocadas por la enfermedad oncológica, por las que se puede aceptar que el cáncer induce un estado de auténtica pretrombosis (9). Uno de los mecanismos de mayor relevancia para explicar la hipercoagulabilidad de los pacientes oncológicos es la alteración que se produce por la acción del factor

tisular. Los monocitos o macrófagos tratan de destruir las células tumorales circulantes y esto da lugar a la liberación del factor tisular, permitiendo el paso de factor VII a factor VIIa, iniciándose la vía extrínseca de la cascada de la coagulación. Además se ha comprobado que el tipo y esquema de realización de quimioterapia y radioterapia pueden aumentar el riesgo de fenómenos tromboembólicos (10).

También el embarazo y el puerperio son factores de riesgo bien establecidos para el tromboembolismo venoso, su incidencia es de 4 a 50 veces mayor en comparación con las mujeres no embarazadas. En un estudio retrospectivo de más de 72.000 partos, la incidencia de TVP fue de 0,71 por cada 1.000 partos (95% IC 0,5-0,9) (11) y el desarrollo de embolia pulmonar, está entre las diez primeras causas de mortalidad relacionadas con la gestación. Se caracteriza por la presencia de los tres componentes de la triada de Virchow, no sólo la hipercoagulabilidad asociada. En las extremidades inferiores se desarrolla estasia venosa, por la compresión que ejerce el útero grávido y por la dilatación inducida hormonalmente, que conduce a dicha estasia e incompetencia valvular. El parto eutócico o por cesárea, aumentan la lesión endotelial, completando así los tres fenómenos de trombogénesis (12).

La mayoría de los estudios describen una distribución equitativa de ETV en los distintos trimestres del embarazo, Sin embargo, dos grandes estudios retrospectivos reportan un predominio de eventos trombóticos en el primer trimestre (50% antes de las 15 semanas) y en el tercer trimestre (60%) (13)

La edad avanzada es controvertida, si se interpreta como factor de riesgo independiente, ya que habitualmente la edad va ligada a un aumento de la comorbilidad. También el sedentarismo es difícil de cuantificar. Otros factores como la obesidad y los viajes de larga duración se comportan como adicionales, aumentando la incidencia de ETV en presencia de otros (14). A pesar de la controversia suscitada en torno a los viajes de larga distancia en avión para el desarrollo de ETV, ya en 2001 Lapostelle (15), publicó un estudio en el que las cifras de embolia pulmonar ascendían a 1 caso por 700000 pasajeros que viajen durante más de 6 horas y de una por 100 millones si el viaje era inferior a ese tiempo. Pero dado que la mayoría de estos pacientes presentaban también uno o más factores de riesgo, no se podía concluir la relación causal directa o el papel aditivo del viaje. En otros estudios realizados

para hallar eventos trombóticos asintomáticos se encontró una incidencia 1-2,2% (16).

Aunque la prevalencia en España es baja, también ha de mencionarse los déficit de antitrombina, proteína C, mutación del factor V Leiden homocigoto como factores de riesgo independiente. Sí tienen una prevalencia mayor la mutación heterocigota del factor V y el factor II G20210A de la protrombina, pero no se comportan como factor de riesgo independiente (17). También la presencia de estas alteraciones trombofílicas están en relación con el índice de recurrencia (18)

Defecto trombofílico	Riesgo relativo primer episodio	Riesgo relativo recidiva
Antitrombina	8-10	2,5
Proteína C	7-10	2,5
Proteína S	8-10	2,5
Factor V Leiden	3-7	1,4
Protrombina G20210A	3	1,4
Factor VIII: c elevado	2-11	6-11
Factor IX: c elevado	2-3	-
Factor XI: c elevado	2	-
Hiperhomocisteinemia	2,5-2,6	2,6-3,1

Tabla 1. Riesgo de primer episodio de ETV y de recurrencias en pacientes con trombofilia (18)

En la tabla 2, se muestran los factores de riesgo independientes y adicionales para la enfermedad tromboembólica venosa, considerando como enfermedades médicas a la Insuficiencia cardíaca grado III-IV de la New York Heart Association (NYHA), exacerbaciones de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), sepsis, accidente vascular cerebral agudo.

Cirugía	Prótesis/fractura de cadera y rodilla Visceral mayor (> riesgo de cirugía de cáncer) > 30 min en pacientes > 40 años
Traumatismo	Fracturas de pelvis, fémur, tibia, medular, cerebral, inmovilizaciones con escayola de EEII
Inmovilización, hospitalización, enfermedades médicas	
Trombofilia	Déficit de antitrombina, proteína C o proteína S, Mutación de factor V de Leiden homocigoto, déficit combinados
Parálisis de EEII en el periodo agudo	
ETV previa, mayor riesgo en las idiopáticas	
Cáncer	Mayor riesgo con quimioterapia
Anestesia	Más riesgo con anestesia general
Catéteres centrales (más riesgo vía femoral)	
Síndrome antifosfolípido	
Edad avanzada	
Embarazo, puerperio	
Obesidad	
Viajes prolongados	
Trombosis venosa superficial, varices	
Anticonceptivos orales, tratamiento hormonal sustitutivo, tamoxifeno	
Miscelánea: policitemia vera, trombocitosis, hemogloglobinuria paroxística nocturna, síndrome nefrótico, antipsicóticos, lupus, enfermedad inflamatoria intestinal	

Tabla 2. Factores de riesgo para la Enfermedad Tromboembólica - Uresandi F et al Normativa SEPAR .

2.3. CLÍNICA

La mitad de los pacientes no presentan ningún signo o síntoma. Clásicamente la clínica se resume en la triada de dolor, tumefacción e impotencia funcional.

Cuando se realiza la exploración física a un paciente afecto de TVP, podemos encontrar flogosis (eritema, dolor, edema y elevación de la temperatura en la región), presencia de cianosis, signo de Homan, ingurgitación venosa superficial e incluso el trombo palpable (19).

Por otra parte, también alrededor de la mitad de los pacientes con síntomas y signos clínicos sugestivos de TVP no padecen realmente la enfermedad, obteniendo una extensa lista de diagnósticos alternativos.



Figura 3. Paciente con TVP (20)

2.4. DIAGNÓSTICO

Al aproximarse al paciente con sospecha de TVP de la extremidad inferior, como se ha comentado anteriormente, es importante apreciar que sólo una minoría de pacientes (17 y 32 % en dos grandes series) realmente padecían la enfermedad (21) (22).

El diagnóstico diferencial en pacientes con sospecha de TVP incluye una variedad de trastornos, incluyendo las lesiones musculo esqueléticas y la insuficiencia venosa. La gama de trastornos que pueden imitar la TVP se ilustró en un estudio de 160 pacientes consecutivos con sospecha de TVP con una flebografía negativa, identificando a las siguientes causas (23):

- Deformación muscular, desgarro o lesión de torsión de la pierna (40%).
- Hinchazón de piernas en una extremidad inmovilizada (9%).
- Linfangitis u obstrucción linfática (7%): Es una causa importante de edema crónico, en lugar de agudo, de las extremidades.
- Insuficiencia venosa (7%): Es la causa más común de edema unilateral crónico de pierna (figura 1) y suele estar asociada con antecedentes de TVP.
- Quiste poplíteo (Baker's) (5%): La mayoría de los quistes poplíteos en adultos se deben a la distensión de una bursa por el fluido proveniente de una lesión de la articulación de la rodilla o posterior herniación de la cápsula articular debido al aumento de la presión intraarticular. Un quiste poplíteo que causa síntomas de la pantorrilla por lo general se está filtrando o se ha roto. Puede causar hinchazón de las piernas a través de la compresión de la vena poplítea y puede resultar en TVP si la vena se comprime lo suficiente.
- Celulitis (3%): La celulitis bacteriana es una complicación frecuente en la pierna con hinchazón crónica debido a insuficiencia venosa o linfedema. El calor y el enrojecimiento suelen saltar áreas, lo que lleva al diagnóstico clínico erróneo de flebitis superficial. Algunos pacientes con insuficiencia venosa desarrollan una celulitis "química" de bajo grado, que se asemeja a la celulitis bacteriana pero sin síntomas constitucionales.
- Anormalidad en la rodilla (2%): El dolor, la inflamación y la hinchazón pueden acompañar la patología de la articulación de la rodilla.

- Desconocido (26%)

Se pueden realizar varios métodos invasivos y no invasivos (por ejemplo, flebografía, pletismografía de impedancia venosa, ultrasonografía de compresión, pruebas de Dímero D). En la mayoría de las circunstancias, la ecografía es el método no invasivo de elección para el diagnóstico de pacientes sintomáticos con un primer episodio de sospecha de TVP.

Una determinación de D-Dímero negativo puede ser insuficiente para descartar la TVP como prueba independiente en poblaciones de pacientes con una alta prevalencia de tromboembolismo venoso. Sin embargo, un nivel de D-dímero <500 ng/ml por ELISA o un ensayo SimpliRED negativo junto con una probabilidad clínica baja (es decir, la puntuación Wells) (tabla 3) u otros test negativos no invasivos pueden ser útiles para excluir DVT, sin la necesidad de pruebas de ultrasonido. Un estudio positivo no invasivo en pacientes con un primer episodio de TVP suele establecer el diagnóstico, con un valor predictivo positivo para la ecografía de compresión próxima al 95% (24).

Característica	Puntuación
Cáncer activo (quimioterapia actual, en los 6 meses anteriores o paliativa).	1
Parálisis, paresia o inmovilización con escayola reciente de las extremidades inferiores.	1
Encamamiento reciente ≥ 3 días o cirugía mayor (en las 12 semanas anteriores y que haya requerido anestesia general o regional)	1
Sensibilidad localizada a lo largo de la distribución del sistema venoso profundo	1
Inflamación de toda la pierna	1
Inflamación de la pantorrilla ≥ 3 cm que la pierna asintomática (ha de medirse a 10 cm por debajo de la tuberosidad tibial)	1
Edema puntual (como una picadura, confinado a la pierna sintomática)	1
Venas superficiales colaterales (no varicosas)	1
TVP previamente documentada	1
Probabilidad clínica	
Baja probabilidad (improbable)	≤ 1
Intermedia / alta probabilidad (probable)	≥ 2

Tabla 3. Escala de Wells para la TVP (24).

Existen varias escalas de probabilidad pre test como la puntuación de Hamilton y la regla de atención primaria (AMUSE puntuación) (25). Sin embargo la puntuación de Wells para TVP es la más utilizada (26).

Una revisión de 15 estudios que valoraba la puntuación Wells, concluyó (27):

- Los pacientes en la categoría de probabilidades pre test baja tenían un valor predictivo negativo mediano para la TVP de 96 por ciento (rango: 87 a 100 por ciento), lo que indica la utilidad de la puntuación de Wells para descartar TVP.
- El valor predictivo negativo mediano para la TVP en pacientes con una probabilidad de pre test baja fue mejorado aún más por la presencia de una prueba negativa para D-Dímero (valor mediano del 99 por ciento, rango: 96 a 100 por ciento).
- Los valores predictivos positivos para la TVP rara vez superaron el 75 por ciento para los pacientes en la categoría de probabilidades pre test alta, lo que indica que estas reglas por sí solas no fueron tan útiles para identificar a los pacientes que tenían trombosis.

Por lo tanto, para establecer un diagnóstico de certeza, se precisan técnicas objetivas que permitan confirmar o descartar el proceso trombótico:

- **Flebografía:** Hasta hace unos años suponía la técnica de elección. Consiste en la administración de una solución de contraste yodado y tiene como ventaja que puede visualizarse el trombo venoso, su localización, el grado de proximidad de la vena cava, la antigüedad de la trombosis y la presencia o no de un trombo flotante. Hoy en día el desarrollo de otras pruebas diagnósticas no invasivas la han desplazado (1).
- **Ecografía venosa de las extremidades inferiores:** Tanto la ecografía venosa compresiva, como la ecografía que incorpora el examen Doppler con o sin color son las técnicas más utilizadas para el diagnóstico de la trombosis venosa, no demostrándose ninguna ventaja de una con respecto a las otras. Utiliza un material disponible en todos los centros. Ha de hacerse una exploración de las venas proximales de las extremidades

inferiores. Aquellas venas que son de menor calibre y más distales, como las tibiales y peroneas, son más difíciles de detectar y tienen una menor rentabilidad para el diagnóstico. El principal criterio es la falta de compresibilidad venosa (28). El hecho de una elevada TVP asintomática disminuye la sensibilidad de la técnica frente a los pacientes que consultan por TVP sintomática, en los que la sensibilidad es muy elevada.

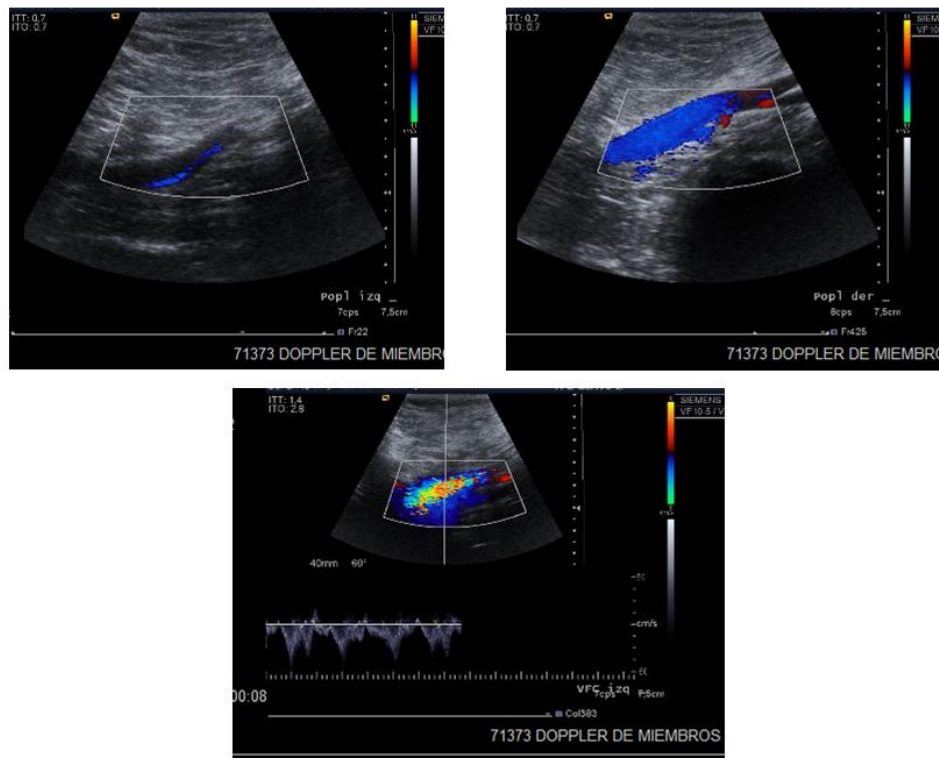


Figura 4. Ecografía Doppler Hospital de La Princesa. Trombosis parcial de vena poplítea con algo de flujo periférico y que se extiende hasta la vena femoral superficial más distal

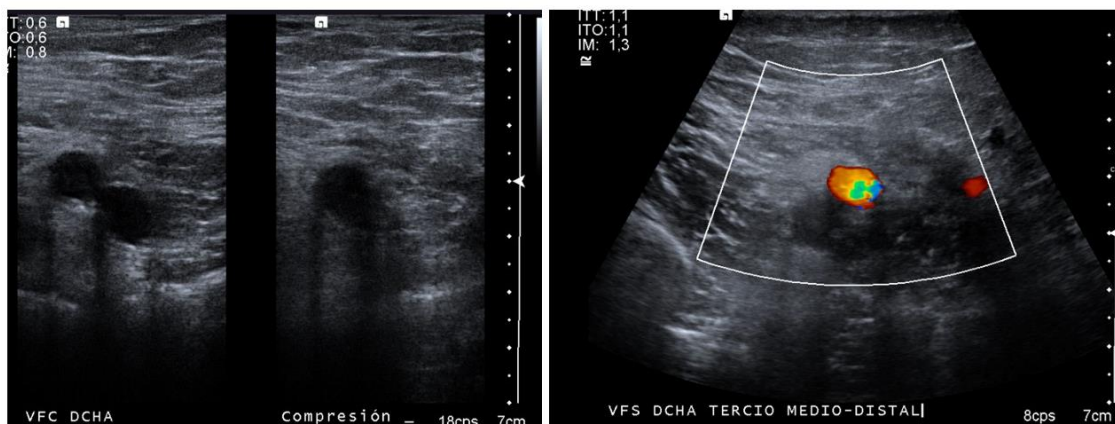


Figura 5. Ecografía Doppler Hospital de La Princesa. Hallazgos ecográficos compatibles con TVP desde la vena femoral superficial hasta la vena poplítea

- **Gammagrafía con fibrinógeno marcado:** Es una prueba dinámica. Detecta la incorporación del fibrinógeno al trombo en el proceso de extensión, por lo que detecta la trombosis que se está formando, no la que se ha estabilizado. Tiene alta sensibilidad en la detección de trombos en las pantorrillas. Está más extendida en los ensayos clínicos.
- **Pletismografía de impedancia venosa:** Se trata de una prueba no invasiva y mide de forma indirecta el grado de obstrucción al retorno venoso. Es especialmente fiable si el trombo asienta en una vena de gran calibre.

2.5. TRATAMIENTO

Los principales objetivos del tratamiento de la TVP son evitar o tratar las complicaciones siguientes:

- Prevenir una mayor extensión del coágulo.
- Prevención de la embolia pulmonar aguda.
- Reducir el riesgo de trombosis recurrente. Tratamiento de trombosis iliofemoral masiva con isquemia aguda de extremidades inferior y gangrena.
- Limitar el desarrollo de complicaciones tardías, como el síndrome post trombótico, insuficiencia venosa crónica y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

2.5.1. ANTICOAGULACIÓN INICIAL

Primeros 10 días tras el diagnóstico de TVP: En la mayoría de los pacientes, la anticoagulación debe iniciarse inmediatamente, ya que un retraso en la terapia puede aumentar el riesgo de embolización potencialmente mortal (29). Las opciones incluyen heparina subcutánea de bajo peso molecular (HBPM), fondaparinux subcutáneo, los inhibidores orales del factor Xa rivaroxaban o apixaban, o heparina no fraccionada. La decisión entre estos agentes suele basarse en la experiencia clínica, así como en los riesgos de sangrado, comorbilidades del paciente, preferencias, coste económico y conveniencia (tabla 5) (30).

No todos los pacientes que tienen TVP aguda precisan de un ingreso hospitalario. En función de la comprensión del paciente, de la relación riesgo-beneficio, preferencias o situación clínica se pueden tratar de forma ambulatoria. Los factores que determinan quién puede ser considerado para el tratamiento ambulatorio no están bien definidos. Sin embargo, varios ensayos aleatorios y meta análisis que han comparado la terapia ambulatoria con HBPM, con la terapia intrahospitalaria con heparina no fraccionada IV, sugieren que el tratamiento en casa con HBPM es seguro y eficaz en pacientes seleccionados (31).

Cuándo considerar o no un tratamiento ambulatorio viene reflejado en la tabla 4 (32).

Características de los pacientes aptos para la terapia ambulatoria	Características de los pacientes no aptos para la terapia ambulatoria
Estabilidad hemodinámica	TVP masiva
Bajo riesgo de sangrado	Embolia pulmonar sintomática concurrente
No presentan insuficiencia renal	Alto riesgo de sangrado en la terapia anticoagulante
Adecuadas condiciones de vida en su domicilio	Comorbilidad que justifique la atención hospitalaria.

Tabla 4. Factores a tener en cuenta para el tratamiento ambulatorio o no (32)

Para los pacientes en los que se selecciona la terapia ambulatoria, se sugiere una terapia dual utilizando HBPM con el grupo de antagonistas de la vitamina K, (acenocumarol o warfarina) o seguido de administración de dabigatrán o edoxabán, o bien realizar una anticoagulación en monoterapia con rivaroxabán o apixabán, sin necesidad de pre-tratamiento con heparina. La selección del agente debe ser individualizada y depende del riesgo de sangrado, comorbilidades del paciente, preferencias, costo y conveniencia.

2.5.2. ANTICOAGULACIÓN A LARGO PLAZO

Se administra durante un periodo delimitado de 3 a 6 meses, sólo algunos casos se administra hasta 12 meses. En ocasiones se utiliza el mismo fármaco que en la anticoagulación inicial pero no siempre se mantiene, por ejemplo, heparina a warfarina, heparina a edoxabán o dabigatrán. En cualquier caso, debe asegurarse la anticoagulación completa durante los períodos de transición y las interrupciones deben minimizarse durante los primeros tres meses ya que éste es el período que presenta el mayor riesgo de trombosis recurrente.

Las opciones para la anticoagulación a largo plazo son orales o subcutáneas. Los anticoagulantes orales incluyen inhibidores directos del factor Xa (rivaroxabán, apixabán o edoxabán), inhibidores de la trombina (dabigatrán) y antagonistas de la vitamina K (acenocumarol y warfarina); Los anticoagulantes subcutáneos incluyen HBPM y fondaparinux. Aunque se prefiere el factor Xa y los inhibidores de trombina, la decisión entre estos agentes suele basarse en la experiencia clínica, así como en los riesgos de hemorragia, comorbilidades del paciente, preferencias, coste y conveniencia.

Característica	Anticoagulante de elección	Observaciones
Cáncer	HBPM	Más aún si: diagnóstico reciente, TVP extendida, metástasis o quimioterapia.
Enfermedad hepática y coagulopatía	HBPM	Están contraindicados los anticoagulantes orales si presenta un INR elevado. Los AVK tienen un difícil control.
Enfermedad renal y aclaramiento de creatinina <30ml/min	AVK	Anticoagulantes orales y HBPM están contraindicadas en la insuficiencia renal severa.
Enfermedad coronaria arterial	AVK, rivaroxaban, apixaban, edoxaban	Los eventos coronarios parecen más frecuentes con dabigatrán que con AVK. Esto no sucede con el resto de anticoagulantes orales. Está contraindicado el tratamiento antiagregante concomitante, debido al aumento del riesgo de sangrado. Dabigatrán aumenta la dispepsia.
Dispepsia o antecedentes de hemorragia digestiva	AVK, apixaban	Dabigatrán, rivaroxaban y edoxaban están asociados con mayor sangrado gastrointestinal que los AVK.
Cumplimiento deficiente	AVK	La monitorización del INR puede ayudar a detectar problemas.
Uso de terapia trombolítica	HNF infusión	
Necesidad de fármaco antagonista	AVK, HNF	
Gestación o riesgo de gestación	HBPM	Hay que tener en cuenta el riesgo potencial de atravesar la barrera placentaria.

Tabla 5. Factores que influyen en la selección del fármaco adecuado para la anticoagulación en pacientes con TVP – adaptada de Kearon C et al. Chest 2016.

AVK: Antagonistas de vitamina K; HBPM: heparina de bajo peso molecular; INR: International Normalized Ratio.

3. TROMBOEMBOLIA PULMONAR

3.1. CONCEPTO, FACTORES DE RIESGO Y EPIDEMIOLOGÍA

El Tromboembolismo Pulmonar (TEP) es una patología que consiste en el enclavamiento en las arterias pulmonares de un trombo desprendido (émbolo) desde alguna parte del territorio venoso. En la mayoría de los casos, se origina en el sistema venoso profundo de las extremidades inferiores. Dicha entidad se conoce como Trombosis Venosa Profunda (TVP) (14). De hecho en el 80% de los pacientes con TEP, a los que se realizó una flebografía de miembros inferiores, se demostraba una TVP (33).

Se estima que el EP masivo causa entre el 4 y el 10% de la mortalidad en los pacientes hospitalizados (34). El grupo de trabajo de Malmö determinó, estudiando las autopsias de pacientes ingresados que fallecieron en hospitales de la zona durante 30 años, que la mayoría de los EP mortales acontecieron en pacientes ingresados en Medicina Interna, Oncología e Infecciosas, siendo solamente un tercio los que murieron de EP en los Servicios de Cirugía y Ortopedia (35).

Los factores de riesgo (ver **tabla 2**) para desarrollar TEP están en relación con el origen del problema que como se ha comentado anteriormente es la TVP. Siendo los dos factores de riesgo más importantes aquellos que conducen a la estasis venosa (como la inmovilización prolongada, insuficiencia cardiaca, insuficiencia valvular venosa o trombosis previa) y las alteraciones de la íntima de las venas (cirugía, traumatismos). Además de otras situaciones que cuando coinciden con los anteriores, conforman un grupo de población especialmente predispuesto para el desarrollo de TVP y en consecuencia TEP (1). En este caso se denomina ETV provocada o secundaria y si no concurren factores desencadenantes, espontánea o idiopática.

La incidencia aproximada de TEP es de un caso por cada 1000 habitantes al año. Según datos del Ministerio de Sanidad, en España durante el año 2010 se diagnosticaron 22250 casos de TEP, con una mortalidad durante el ingreso del 8,9% (14).

3.2. FISIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Durante la primera semana de formación, la trombosis venosa es friable y existe riesgo de desprendimiento de émbolos. Posteriormente el trombo puede organizarse y adherirse a la pared vascular o disolverse por fibrinólisis, disminuyendo el riesgo de embolia pulmonar.

Cuando el émbolo alcanza el lecho arterial, se produce una vasoconstricción arteriolar, que junto con la obliteración de los vasos, provoca incremento de la resistencia vascular, hipertensión arterial pulmonar, broncoconstricción y disminución del surfactante pulmonar (36).

Debido a estos fenómenos se producen una alteración en el mecanismos de ventilación perfusión, que ocasiona hipoxemia. En general transcurridas 48-72 horas se inicia la resolución del émbolo, que no se llega a completar hasta pasadas 2-4 semanas. Si no se resuelve, es posible entonces el desarrollo de hipertensión pulmonar crónica. Hay una amplia variabilidad individual en la forma de resolverse el émbolo.

Sólo el 10% de las TEP, evolucionan hacia infarto pulmonar y esto ocurre sobre todo cuando existen enfermedades previas (neumopatías o cardiopatías crónicas).

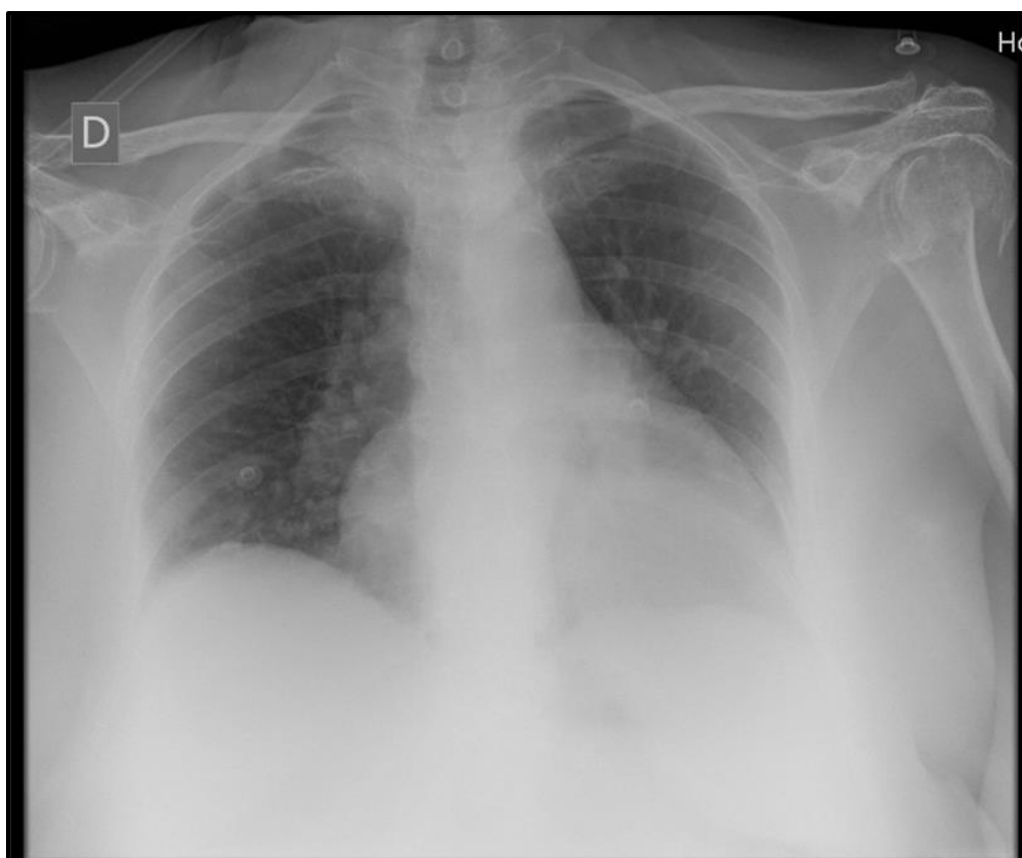
En su manifestación clínica podemos encontrar disnea súbita, dolor pleurítico, roce pleural, tos y hemoptisis. Aunque en realidad son manifestaciones totalmente inespecíficas, su intensidad depende del grado de oclusión del lecho vascular pulmonar y del estado cardiorrespiratorio previo del paciente.

3.3. DIAGNÓSTICO

Ninguna prueba considerada de forma aislada es lo suficientemente sensible y específica como para establecer un diagnóstico de certeza de TEP. Es por esto que ha de combinarse la sospecha clínica, los resultados de D-Dímero y las pruebas de imagen (14).

- **SOSPECHA CLÍNICA:**

Se debe sospechar diagnóstico de TEP agudo, en aquellos pacientes que acudan con disnea súbita o empeoramiento de su disnea habitual, dolor torácico, síncope o hipotensión, sin un diagnóstico alternativo y además con los exámenes complementarios básicos, como radiografía de tórax, electrocardiograma y gasometría arterial, no encontramos otra patología subyacente.



**Figura 6. Radiografía de tórax de paciente afectada por embolia pulmonar.
Hospital de La Princesa**

En la tabla 6, se identifican las características sugestivas de embolia pulmonar en la radiografía simple y el electrocardiograma.

Radiografía de tórax	Electrocardiograma
Normal aproximadamente en el 50%	Normal aproximadamente en el 50%
Mínimo derrame pleural	Taquicardia sinusal
Áreas con aumento de la densidad	Inversión de onda T en precordiales derechas
Joroba de Hampton	Bloqueo de rama derecha
Atelectasias laminares	Patrón S1Q3T3
Oligohemia local	Arritmias cardiacas
Ligera elevación hemidiafragma	
Aumento de las arterias pulmonares	
Cardiomegalia	

Tabla 6. Radiografía de tórax y electrocardiograma en TEP agudo sintomático (14)

Dado que no es un diagnóstico sencillo, pero sí de vital importancia llegar a él, existen reglas suficientemente validadas, como la escala de Ginebra (tabla 7) (14) o de Wells (tabla 8) (24), que se recomiendan utilizar como primer escalón en aquellos pacientes con sospecha de TEP y que estén hemodinamicamente estables. Estas reglas de predicción de la probabilidad clínica, clasifica a los pacientes en categorías con prevalencia de TEP distinta: 10% para la probabilidad baja, 25% para la probabilidad intermedia y >60% para la probabilidad alta.

Característica	Puntuación
Edad > 65 años	1,0
Antecedentes de TVP o TEP	3,0
Cirugía con anestesia general o fractura < un mes	2,0
Cáncer activo sólido o hematológico o curado < un año	2,0
Dolor unilateral en EEII	3,0
Hemoptisis	2,0
Frecuencia cardiaca 75-94 lpm	3,0
Frecuencia cardiaca > 95 lpm	5,0
Dolor a la palpación en EEII y edema unilateral	4,0
<u>Probabilidad</u> : baja 0-3 puntos; intermedia 4-10 puntos; alta \geq 11 puntos	

Tabla 7. Escala de Ginebra para el diagnóstico de TEP (14)

Característica	Puntuación
Diagnóstico alternativo menos probable que TEP	3.0
Síntomas o signos de TVP	3.0
Antecedentes de TEP o TVP	1.5
Inmovilización de al menos 3 días o cirugía en el último mes	1,5
Frecuencia cardíaca >100 lpm	1,5
Hemoptisis	1,0
Cáncer en tratamiento activo o paliativo en los últimos 6 meses	1,0
<u>Para Dímero D muy sensible:</u>	
Baja probabilidad < 2 puntos; intermedia: 2-6 puntos; alta \geq 6 puntos	
<u>Para Dímero D menos sensible:</u>	
TEP poco probable \leq 4 puntos; TEP probable >4 puntos	

Tabla 8. Escala de Wells para el diagnóstico de TEP (24)

- **Dímero D:**

Es un producto de degradación de la fibrina presente en el trombo, que se genera cuando la fibrina es lisada por la plasmina. Se trata de una determinación con alta sensibilidad y baja especificidad, ya que puede verse elevado en procesos infecciosos, cáncer, embarazo, ingreso hospitalario o incluso en pacientes con edad avanzada.

En pacientes normotensos, que tienen una probabilidad de TEP baja o intermedia (según las escalas descritas anteriormente), un valor de Dímero D negativo < 500ng/ml excluye el diagnóstico de TEP. En estos pacientes que no son anticoagulados, la incidencia de ETV en los tres meses posteriores es del 0,14% (intervalo de confianza de 95% 0,015-0,41) (37).

Se recomienda conocer la sensibilidad del método de determinación de Dímero D, usado en cada medio, ya que en función de éste se otorga al valor una sensibilidad alta, moderada o baja. Se considera a la determinación por ELISA el patrón oro. Un D-Dímero de alta sensibilidad negativo excluye la TEP en pacientes con probabilidad clínica baja o intermedia. En el caso de tener una sensibilidad moderada o baja, si el resultado es negativo se excluye el diagnóstico de TEP en pacientes con probabilidad clínica baja y a los pacientes

con una probabilidad clínica alta para TEP, no se recomienda la realización de determinación de D-Dímero (14).

- **PRUEBAS DE IMAGEN**

Según de Uresandi et al (14), en el Consenso Nacional sobre el tromboembolismo pulmonar, que a su vez está basado en la 9ª edición de las guías del American College of Chest Physicians (33) y la guía clínica sobre tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa del National Institute for Health and Clinical Excellence, el diagnóstico de la embolia pulmonar ha de realizarse mediante las siguientes pruebas de imagen:

- **Angiografía torácica por tomografía computarizada multidetector (Angio TC)**

Se trata de la prueba de imagen de elección. Proporciona una dosis efectiva de radiación de 7 *miliSiervert*, lo que equivale a dos años de radiación natural de fondo y un riesgo adicional de cáncer bajo (20). Varios estudios avalan sus resultados. En 2006 se publica un estudio multicéntrico (38) para evaluar la utilidad diagnóstica del angioTC concluyendo que la sensibilidad global fue del 83% (IC 95%: 76-92%) y la especificidad del 96% (IC 95%: 93-97%). Dos años después en un metaanálisis (39) que incluyó a 2.020 pacientes procedentes de 3 estudios se concluye que el riesgo tromboembólico de los pacientes que no fueron anticoagulados en base a una angioTC negativa fue sólo del 1,2% (IC 95%: 0,8-1,8), con un riesgo de TEP fatal del 0,6%.

- Un angioTC multidetector negativo descarta TEP, excepto en aquellos pacientes con probabilidad clínica alta para la enfermedad.
- Se recomienda realizar pruebas diagnósticas adicionales, si existe sospecha de TEP y el resultado del angioTC no es concluyente o es negativo.
- No se recomienda realizar de forma rutinaria flebografía por TC para incrementar el rendimiento diagnóstico del angio TC.

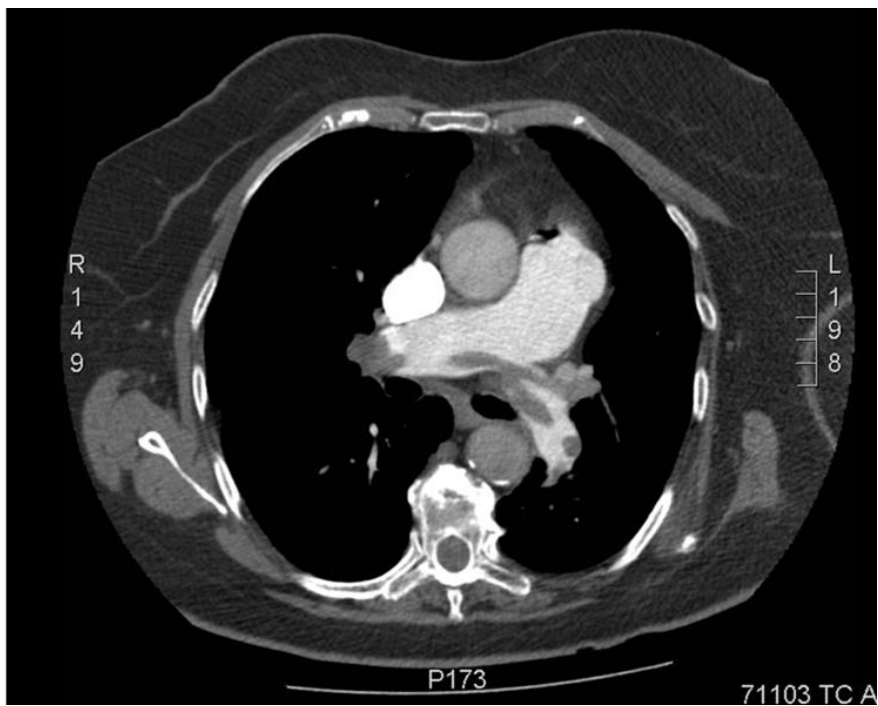
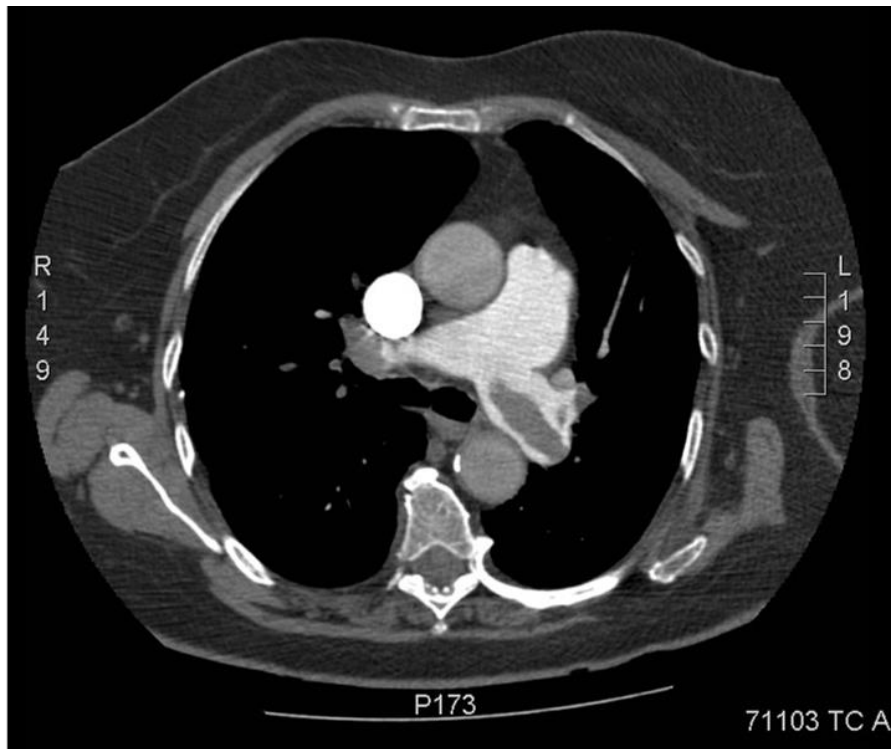


Figura 7. Tromboembolismo pulmonar agudo masivo. Se observan defectos de repleción en la luz de ambas arterias pulmonares. Hospital de La Princesa

▪ Gammagrafía pulmonar

La gammagrafía de ventilación/perfusión (V/Q) ha sido reemplazada por el angioTC multidetector como prueba diagnóstica de elección. En el momento actual se suele reservar para pacientes con alergia a contrastes yodados, para algunos casos con insuficiencia renal o para mujeres embarazadas con sospecha de TEP en las que la ecografía de EEII ha sido negativa, y siempre que la radiografía de tórax sea normal. Según las recomendaciones de Uresandi y colaboradores en el Consenso Nacional (14), basadas la 9ª edición de la guía del American College of Chest Physicians (33) y

- Una gammagrafía V/Q normal descarta la TEP clínicamente significativa.
- Una gammagrafía V/Q de alta probabilidad confirma la TEP en pacientes con probabilidad clínica intermedia o alta de la enfermedad.
- Se recomienda la realización de pruebas diagnósticas adicionales en pacientes con sospecha de TEP y gammagrafía V/Q no concluyente

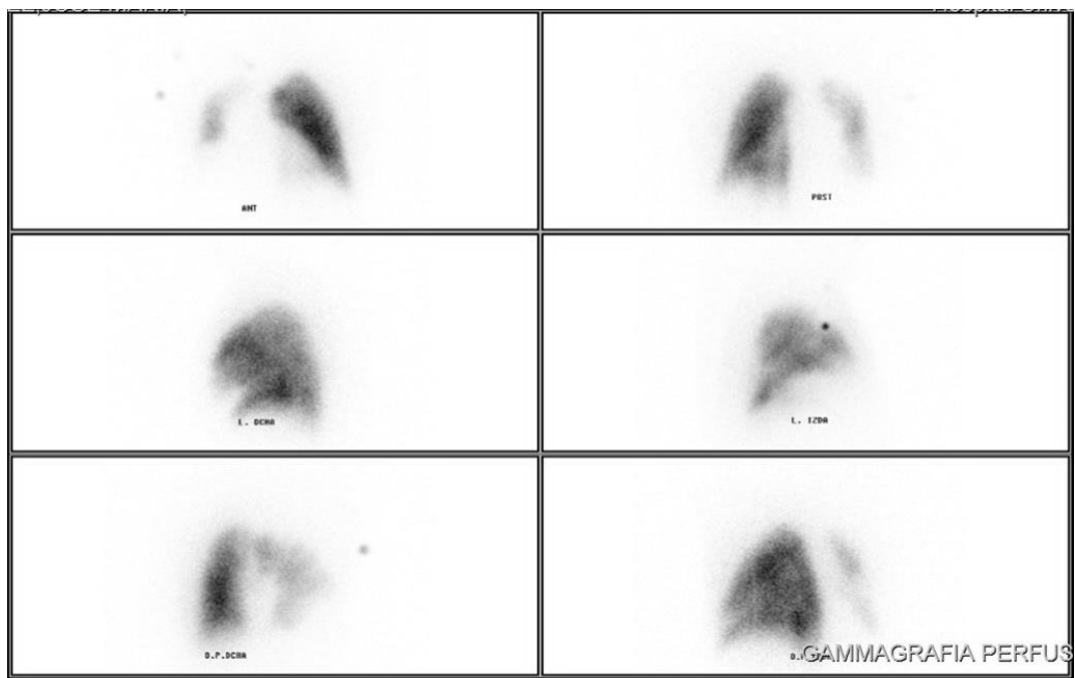


Figura 8. Gammagrafía pulmonar Hospital de La Princesa

- **Ecografía venosa de extremidades inferiores**

Es de elección para la detección de TVP concomitante con TEP. Como ya se comentó el apartado de diagnóstico de TVP, el criterio principal es la falta de compresibilidad de la luz venosa. Actualmente su uso se reserva para pacientes con discordancia entre la probabilidad clínica y el resultado de las pruebas de imagen torácicas, si éstas no son concluyentes y para pacientes embarazadas.

- **Angiorresonancia pulmonar**

Tiene la ventaja, sobre el angioCT de utilizar como contraste el gadolinio, que no contiene yodo, y de no radiar a los pacientes. Por lo que podría reservarse para pacientes con alergia a este contraste. En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) está contraindicada por la toxicidad del gadolinio. Se debe evitar en el embarazo y en la lactancia, aunque no hay evidencias claras de efectos teratogénicos.

- Se recomienda no realizar de forma rutinaria una angiorresonancia pulmonar para el diagnóstico de los pacientes con sospecha de TEP.

- **Ecocardiografía transtorácica**

En general, la ecocardiografía transtorácica carece de utilidad en el algoritmo diagnóstico de los pacientes con sospecha de TEP. Puede aportar información diagnóstica muy valiosa en los centros en los que la angioTC multidetector no esté disponible, o en aquellos casos en los que la inestabilidad del paciente impida su traslado a la sala de radiología.

Si existiera ausencia de signos ecocardiográficos de disfunción o sobrecarga de cavidades derechas, podría descartarse TEP como causa de compromiso hemodinámico.

- Se recomienda no realizar de forma rutinaria una ecocardiografía transtorácica para el diagnóstico de los pacientes estables con sospecha de TEP.

Con las consideraciones comentadas en este apartado y diferenciando si el paciente se encuentra en una situación estable o inestable Uresandi et al, proponen los siguientes algoritmos diagnósticos para la embolia pulmonar. (figura 9 y figura 10).

A) AngioTC: angiografía por tomografía computarizada. Se refiere a un dímero D de alta sensibilidad. En caso de Dímero D menos sensible, solo descarta la TEP en pacientes con probabilidad clínica baja o TEP poco probable. En caso de probabilidad clínica alta y angioTC multidetector negativa, se sugieren pruebas diagnósticas adicionales (gammagrafía V/Q y/o eco Doppler de extremidades inferiores).

B) TVP: trombosis venosa profunda. Se refiere a gammagrafías V/Q de baja o intermedia probabilidad. En caso de alta probabilidad clínica, gammagrafía de perfusión no concluyente y eco de miembros inferiores negativa, se debe valorar la necesidad de angioTC multidetector, de acuerdo con el especialista correspondiente.

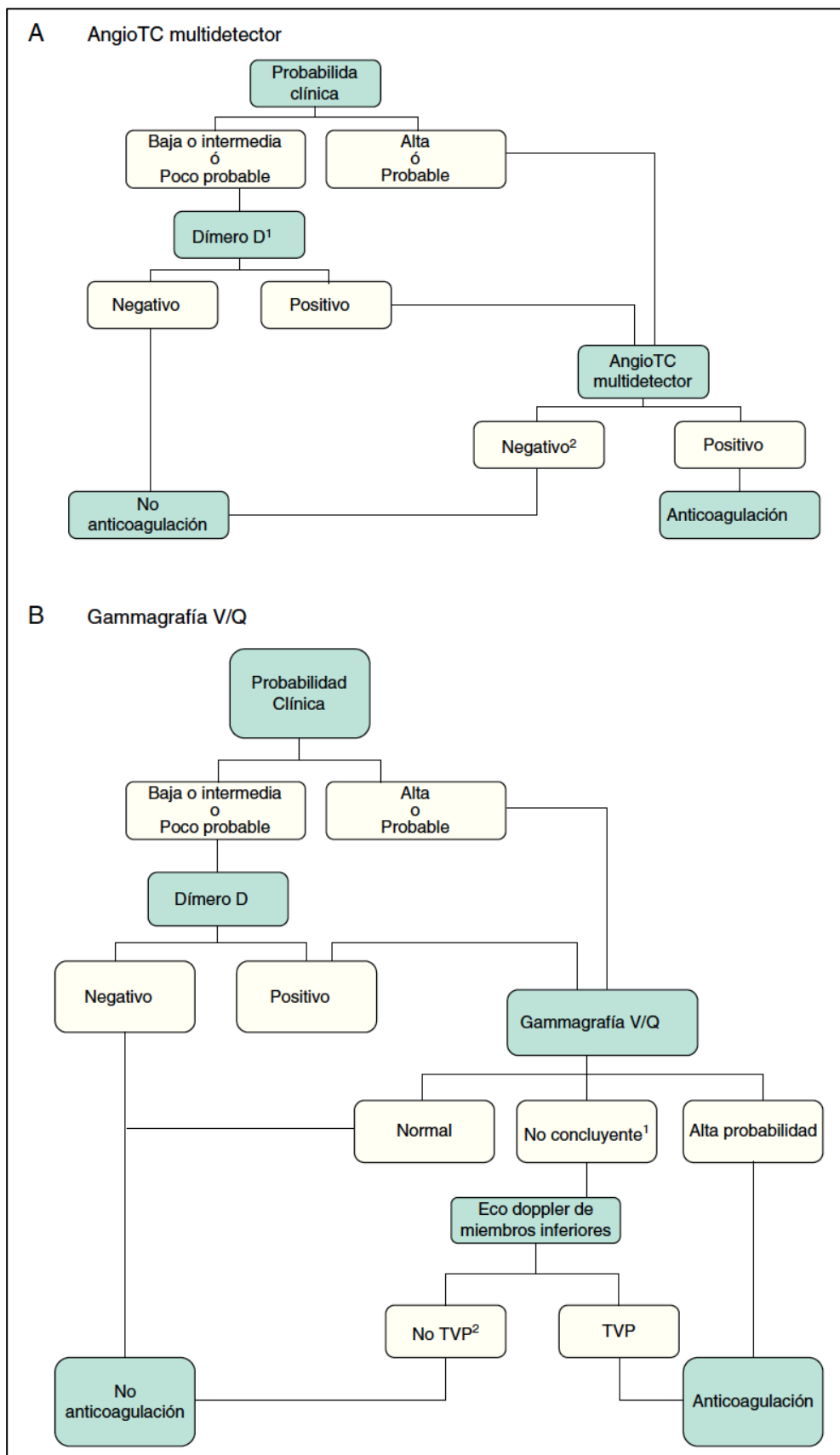


Figura 9. Algoritmo diagnóstico para el paciente ambulatorio estable hemodinámicamente (14)

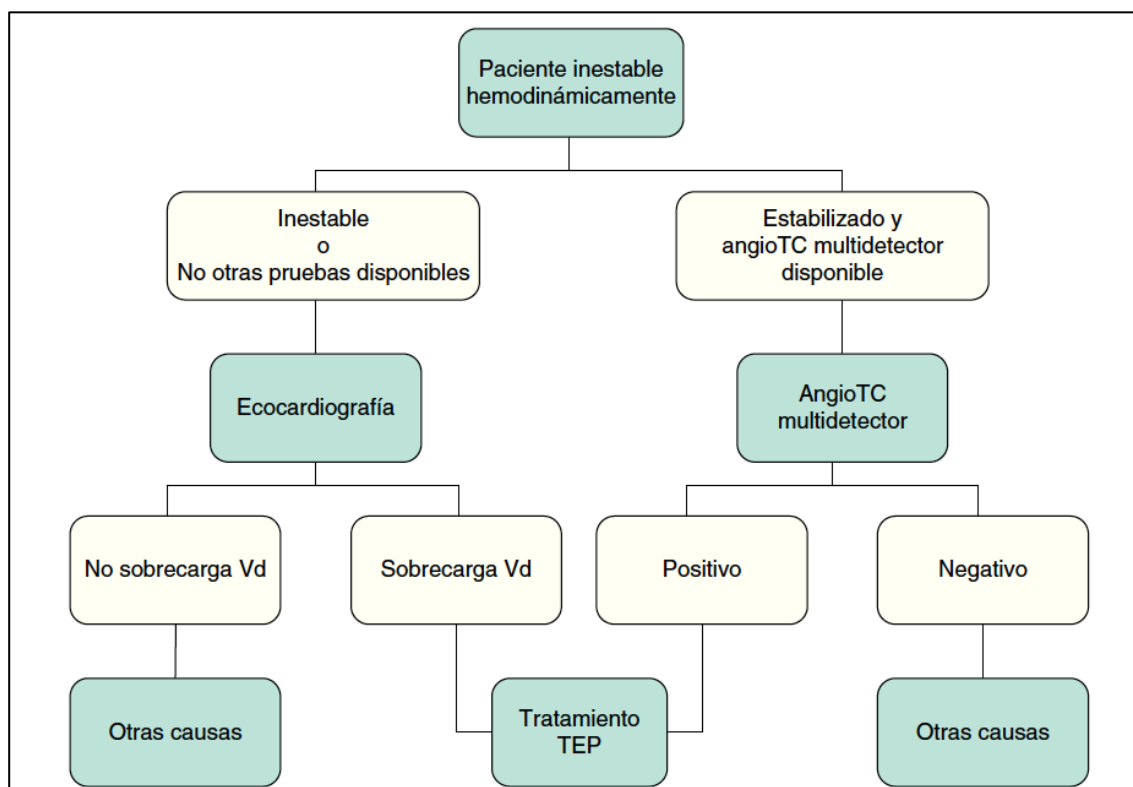


Figura 10. Algoritmo diagnóstico para el paciente inestable hemodinámicamente con sospecha de tromboembolia pulmonar (14)

AngioTC: angiografía por tomografía computarizada; TEP: tromboembolia pulmonar; Vd: ventrículo derecho.

3.4. CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA DE LOS PACIENTES CON TROMBOEMBOLIA PULMONAR

El factor pronóstico más importante es la situación hemodinámica en el momento del diagnóstico de la enfermedad. La mayoría de los pacientes con TEP se presentan con pocos síntomas. A pesar de la estabilidad hemodinámica, su mortalidad precoz oscila entre 2 y un 10%.

Estratificar el de riesgo de los pacientes normotensos con TEP debería usarse para identificar a un subgrupo de pacientes de bajo riesgo de mortalidad, y así poder beneficiarse de un tratamiento ambulatorio o un alta precoz. Por otra parte, aquel subgrupo de pacientes de mayor riesgo, se podrían beneficiar de tratamientos agresivos para su enfermedad (monitorización intensiva, fibrinólisis) (40).

En la tabla 9 se resumen los factores pronósticos más habitualmente usados. Se conoce como escala pronóstica PESI: *Pulmonary Embolism Severity Index*.

Variable	Puntos
Escala PESI	
Edad	1/año
Sexo varón	10
Cáncer	30
Insuficiencia cardíaca	10
Enfermedad pulmonar crónica	10
Frecuencia cardíaca ≥ 110 lpm	20
Tensión arterial sistólica < 100 mmHg	30
Frecuencia respiratoria > 30 rpm	20
Temperatura < 36	20
Estado mental alterado	60
Saturación de oxígeno $< 90\%$	20
<u>Estratificación de riesgo</u>	
<ul style="list-style-type: none"> - Clase I (riesgo muy bajo): < 65 puntos - Clase II (riesgo bajo): 66-85 puntos - Clase III (riesgo intermedio): 86-105 puntos - Clase IV (riesgo alto): 106-125 puntos - Clase V (riesgo muy alto): > 125 puntos 	
Escala PESI simplificada	
Edad mayor de 80 años	1
Cáncer	1
Enfermedad cardiopulmonar crónica	1
Frecuencia cardíaca ≥ 110 lpm	1
Tensión arterial sistólica < 100 mmHg	1
Saturación de oxígeno $< 90\%$	1
<u>Estratificación de riesgo</u>	
<ul style="list-style-type: none"> - Riesgo bajo: 0 puntos - Riesgo alto: ≥ 1 punto(s) 	

Tabla 9. Escala pronóstica TEP (41)

Es recomendable utilizar estas escalas clínicas para identificar a los pacientes con tromboembolismo pulmonar de bajo riesgo y la combinación de pruebas pronósticas para catalogar a los de riesgo intermedio.

Dentro de las pruebas pronósticas se han contemplado:

- Ecocardiografía transtorácica: No existe un patrón ecocardiográfico de disfunción ventricular derecha suficientemente fiable como para justificar de forma aislada la fibrinólisis (42).
- AngioTC: permite no solo confirmar o descartar el diagnóstico de TEP, sino también valorar la extensión de la obstrucción arterial y la presencia o no de dilatación ventricular derecha. Sin embargo tampoco se recomienda su uso aislado.
- Aquellas que identifiquen la isquemia miocárdica y el estrés del miocito cardiaco: mediante la elevación de la troponina I o T (43), o la liberación de péptidos natriuréticos a la circulación (BNP y NT-pro-BNP) (44).
- La carga trombótica, con la persistencia de trombo en el sistema venoso profundo, ha también de valorarse en conjunto con las pruebas anteriores para determinar la fibrinólisis en los pacientes con riesgo intermedio.

3.5. TRATAMIENTO

3.5.1. EN LA FASE INICIAL: DESDE EL DIAGNÓSTICO HASTA COMPLETAR 3-6 MESES

El objetivo es la estabilización médica del paciente, el alivio de los síntomas, resolución de la obstrucción vascular y la prevención de las recurrencias. La anticoagulación consigue la mayoría de estos objetivos y sólo en aquellos pacientes (minoría), en los que está contraindicada la anticoagulación o tienen inestabilidad hemodinámica se requerirán tratamiento trombolítico o medidas mecánicas, para acelerar la lisis del coágulo o prevenir su embolización a los pulmones (33). En la figura 10, tomada de Uresandi F et al, se recoge la estratificación pronóstica y el tratamiento del TEP en su fase aguda.

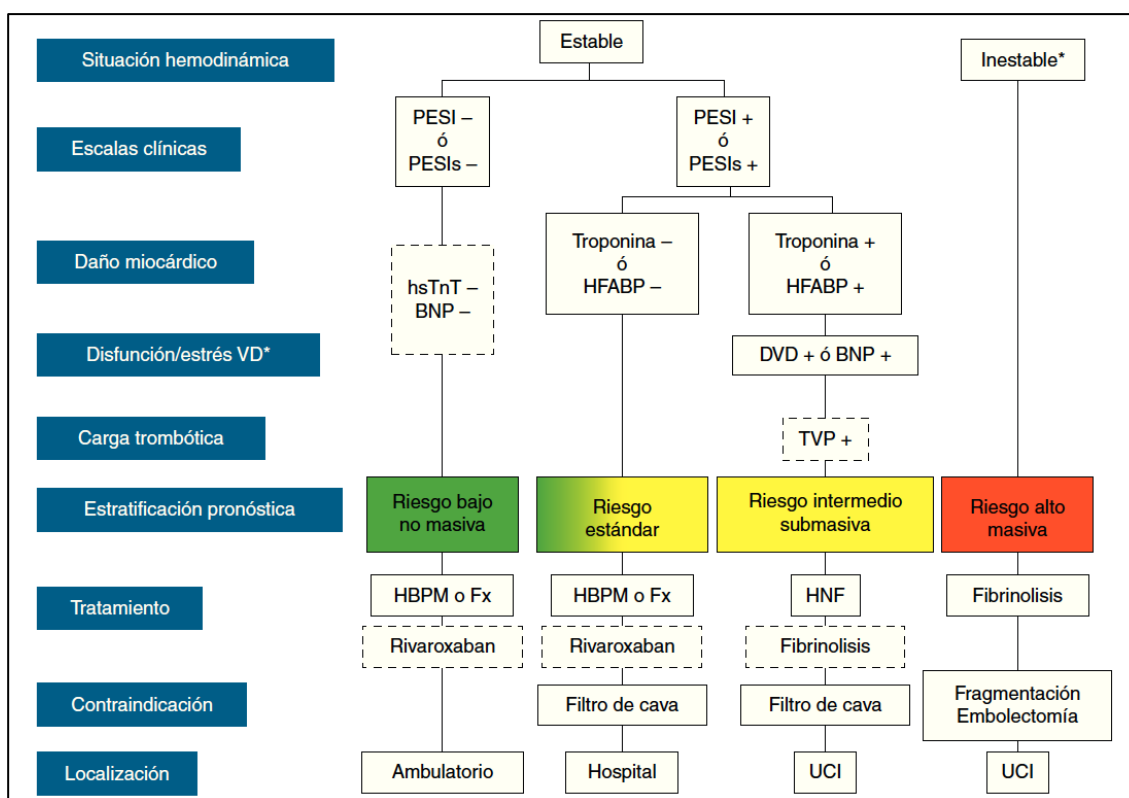


Figura 10. Estratificación pronóstica y tratamiento de la tromboembolia pulmonar en fase aguda (14).

BNP: péptido natriurético cerebral; DVD: disfunción ventricular derecha; Fx: fondaparinux; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HFABP: proteína ligadora de ácidos grasos cardíacos; HNF: heparina no fraccionada; hsTnT: troponina T de alta sensibilidad; PESI: Pulmonary Embolism Severity Index; PESIs: PESI simplificada; TVP: trombosis venosa profunda; UCI: unidad de cuidados intensivos.*Shock cardiogénico o presión arterial sistólica < 90 mm Hg mantenida, no debida a hipovolemia, sepsis o arritmias cardíacas. Para aquellas situaciones no contempladas en el algoritmo, se recomienda hospitalización y tratamiento anticoagulante convencional.

a) La anticoagulación puede llevarse a cabo mediante:

- **Heparina no fraccionada:** ha sido clásicamente el fármaco de elección. Para conseguir un tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPA) adecuado 1,5-2,5, se suele administrar un bolo de 80U/kg y posteriormente una infusión continua a 18U/kg/h. Actualmente se reserva para pacientes en los que se considera la utilización de tratamiento fibrinolítico y para pacientes con alto riesgo de sangrado que van a ser anticoagulados.
- **Heparina bajo peso molecular:** la mayoría de los estudios sugieren que las HBPM y la HNF son equivalentes en términos de eficacia (recurrencias tromboembólicas) y seguridad (sangrado) para el tratamiento de la fase aguda de la ETV. En aquellos pacientes con TEP agudo e insuficiencia renal grave, se sugiere el uso de HBPM a dosis ajustadas, frente a la HNF.
- **Fondaparinux:** es un pentasacárido sintético que inhibe de forma selectiva el factor Xa sin inactivar la trombina. Se administra una vez al día por vía subcutánea a dosis ajustadas al peso corporal, sin necesidad de monitorización. Una ventaja potencial de este fármaco es que no se asocia a trombocitopenia inducida por heparina. En pacientes estables hemodinámicamente con TEP aguda se sugiere la utilización de HBPM o fondaparinux frente a la HNF.
- **Anticoagulación oral (acenocumarol y warfarina):** Se pueden iniciar desde el primer día, manteniendo la anticoagulación parenteral como mínimo 5 días y hasta que el INR sea mayor de 2 durante 24 horas.
- **Nuevos anticoagulantes orales:**
 - En el análisis conjunto de 2 ensayos clínicos que evaluaron **rivaroxabán** para el tratamiento agudo y a largo plazo se asoció a una eficacia similar a la del tratamiento estándar (hazard ratio [HR]: 0,87; intervalo de confianza [IC]: 95%: 0,66-1,19) y a una reducción a la mitad de las hemorragias graves (OR: 0,54; IC 95%: 0,37-0,79) (45). Se administra por vía oral (sin necesidad de

anticoagulación parenteral previa) a dosis de 15 mg/2 veces al día durante 3 semanas, seguido de 20 mg una vez al día.

- El ensayo AMPLIFY evaluó la eficacia y seguridad de **apixabán** para el tratamiento de 5.395 pacientes con TVP o TEP (34%) durante los 6 primeros meses después del evento trombótico (46). Comparado con el tratamiento estándar, apixabán demostró una eficacia similar. Al igual que el anterior se administra por vía oral (sin necesidad de anticoagulación parenteral previa) a dosis de 10 mg/2 veces al día los primeros 7 días seguido, de 5 mg/2 veces al día.
- **Dabigatrán** fue evaluado mediante los ensayos clínicos RECOVER y RECOVER II, que incluyeron 5107 pacientes con TVP y/o TEP. Los resultados de estos estudios demostraron no inferioridad para las recurrencias trombóticas y una reducción significativa del 30% de todos los sangrados (OR: 0,70; IC 95%: 0,61-0,79) (47).
- El ensayo clínico Hokusai-VTE, que aleatorizó 4.921 pacientes con TVP y 3.319 con TEP que habían recibido heparina durante una mediana de 7 días, comparó la eficacia y seguridad de **edoxabán** 60 mg al día con warfarina durante 3-12 meses. Edoxabán no fue inferior a warfarina para el evento primario de eficacia (incidencia de recurrencia trombótica fatal o no fatal). La incidencia de sangrados graves o no graves clínicamente relevantes fue significativamente menor en el grupo que recibió edoxabán (OR: 0,81; IC 95%: 0,71-0,94) (48).

b) Alta precoz:

Se puede contemplar en pacientes con TEP que estén clínicamente estables con buena reserva cardiopulmonar y una escala PESI o PESIs de bajo riesgo. Que tengan buen soporte social, con rápido acceso a la atención médica y además que haya compromiso de cumplir el tratamiento. Por otra parte varios metaanálisis han demostrado que la movilización precoz es una práctica segura en pacientes con TVP proximal (49). Para los pacientes con TEP sintomática las evidencias son menos consistentes. La presencia de TVP concomitante empeora el pronóstico de los pacientes con TEP, particularmente cuando se asocia a disfunción del ventrículo derecho e isquemia miocárdica (50).

c) Tratamiento fibrinolítico:

Existe un debate sobre si los pacientes con embolismo pulmonar agudo hemodinamicamente estables, pero con signos de disfunción ventricular derecha y aumento de la troponina, realmente necesitan terapia trombolítica. Los resultados del estudio de Trombólisis por Embolismo Pulmonar (PEITHO) muestran que en este grupo particular de pacientes la trombólisis de rutina condujo a menos descompensación o colapso hemodinámico, pero que esta ventaja suponía un aumento del ictus hemorrágico y de sangrado extra craneal mayor, por lo que no ha de hacerse una trombólisis de rutina en estos pacientes. Se recomienda administrar anticoagulación con heparina y antagonistas de la vitamina K y vigilar cuidadosamente a los pacientes en el hospital, especialmente durante los tres primeros días (51).

d) Filtro recuperable en vena cava inferior:

Están indicados en pacientes hemodinamicamente estables y con contraindicación para la anticoagulación. Según el metaanálisis publicado por Jiang para evaluar la eficacia del tratamiento con filtro de vena cava inferior en la prevención de embolia pulmonar en pacientes con TVP y elevado riesgo de desarrollo de TEP, se llega a la conclusión que a largo plazo, no hay diferencias en términos de mortalidad y de recurrencias entre el grupo anticoagulado y el grupo con filtro de vena cava (52).

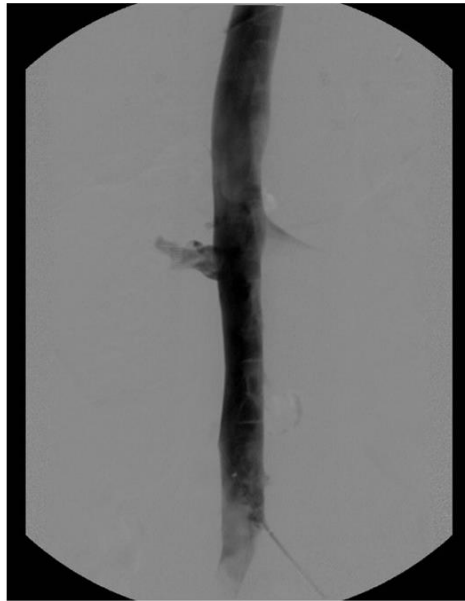


Figura 11. Filtro recuperable de vena cava inferior. Hospital de La Princesa

e) Otros tratamientos y tratamiento de soporte:

En pacientes con TEP de alto riesgo y que tienen contraindicación para la fibrinólisis, ésta ha fracasado o es probable que el shock produzca el fallecimiento del paciente antes de que la fibrinólisis sea efectiva, se sugiere el uso de técnicas de cateterismo intervencionista o de embolectomía pulmonar si se dispone de experiencia y recursos adecuados (14).

Además será adecuado realizar un tratamiento de soporte con oxigenoterapia, que ayude a obtener una saturación mayor del 92% y que pueda contribuir a la disminución de la presión en las arterias pulmonares. También se puede aliviar el dolor pleurítico con la administración de antiinflamatorios no esteroideos en un plazo no mayor de 24 a 48 horas. Y la administración de fluidos (< 500 ml) puede ser beneficiosa para aumentar el gasto cardíaco en pacientes con TEP, bajo gasto y presiones sistémicas mantenidas. La dopamina o dobutamina se pueden emplear en pacientes con bajo gasto y presiones sistémicas mantenidas. Para pacientes hipotensos con TEP, la adrenalina combina los efectos beneficiosos de la noradrenalina y la dobutamina (14).

3.5.2. TRATAMIENTO DE LA TROMBOEMBOLIA PULMONAR A LARGO PLAZO

La duración adecuada del tratamiento anticoagulante requiere un balance entre el riesgo de recurrencia trombótica y el riesgo de complicaciones hemorrágicas. No hay escalas suficientemente validadas para determinar ambos aspectos. Uresandi et al, estratifican la embolia pulmonar en función de su etiología por un factor de riesgo mayor, menor, no provocada o secundaria al cáncer (figura 12) y la escala RIETE valora el riesgo hemorrágico en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa durante los tres primeros meses.

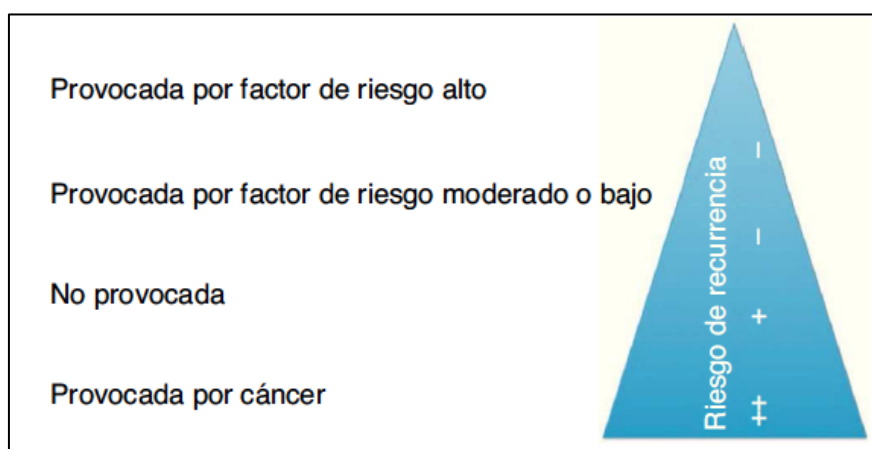


Figura 12. Riesgo de recurrencia en función del desencadenante de la tromboembolia pulmonar (14)

Escala RIETE	Puntuación
Hemorragia mayor reciente (un mes)	2,0
Creatinina > 1,2mg/dl	1,5
Anemia	1,5
Cáncer	1
Presentación clínica como TEP (vs TVP)	1
Edad > 75 años	1
Riesgo bajo: 0-3 puntos; Riesgo intermedio: 1-4 puntos; Riesgo alto >4 puntos	

Tabla 10. Escala RIETE (Registro Internacional para la Enfermedad Tromboembólica venosa) de riesgo hemorrágico en los tres primeros meses (8)

Se han desarrollado 2 estrategias de decisión sobre la duración de la anticoagulación a largo plazo en los pacientes con TEP: una estrategia poblacional y una estrategia individualizada. La primera de ellas solo considera la TEP provocada, la TEP no provocada o la TEP secundaria a cáncer para realizar recomendaciones fijas sobre la duración del tratamiento anticoagulante. La segunda tiene en cuenta las características clínicas de cada paciente (edad, sexo, comorbilidad, presentación del evento) y algún otro factor adicional (Valor de Dímero D un mes después de suspender la anticoagulación continuada de tres meses. Hay revisiones que indican una disminución de las recurrencias si se mantiene la anticoagulación en aquellos pacientes con esta determinación positiva en dicha fecha (53)), para sugerir planes individualizados de duración del tratamiento anticoagulante. Uresandi et al proponen una aproximación mixta para la toma de decisiones (14):

- En pacientes con TEP provocada por factores de riesgo transitorios quirúrgicos o no, se recomienda tratamiento anticoagulante durante 3 meses.
- En pacientes con TEP no provocada se recomienda tratamiento anticoagulante durante un mínimo de 3-6 meses, y se sugiere valorar tratamiento indefinido en función del balance entre el riesgo de recurrencia y el riesgo de hemorragia.
- En pacientes con cáncer se recomienda tratamiento anticoagulante un mínimo de 3-6 meses, y se sugiere prolongar el tratamiento mientras el cáncer esté activo.
- En pacientes con un segundo episodio de TEP no provocada se recomienda tratamiento anticoagulante indefinido.
- En pacientes con indicación de anticoagulación indefinida se recomienda la reevaluación periódica de esta indicación.

Los fármacos a emplear son los mismos comentados en el apartado del tratamiento inicial. Siguiendo la siguiente pauta (14):

- Para la mayoría de los pacientes con TEP se recomienda el uso de AVK (antagonistas de la vitamina K), con una diana de INR 2,5 (rango 2,0-3,0), para el tratamiento anticoagulante a largo plazo.

- Se sugiere no utilizar AVK con una diana de INR 1,5-1,9 para el tratamiento anticoagulante a largo plazo.
- Para pacientes con TEP secundaria a cáncer se recomienda el uso de HBPM durante todo el tratamiento.
- En pacientes con dificultad para la monitorización periódica o para mantener un INR estable con AVK se sugiere el uso de rivaroxaban para el tratamiento anticoagulante a largo plazo.
- En pacientes con TEP no provocada en los que se suspenda la anticoagulación oral se sugiere valorar el uso de aspirina, a dosis de 100 mg/día, una vez completada la duración mínima de tratamiento (3 meses).

4. PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

Como ya se describió anteriormente, el desarrollo de ETV está en relación con una serie de factores de riesgo y existe evidencia científica de que ha de hacerse profilaxis antitrombótica en los grupos de pacientes que presenten dichas características (tabla 2). Puede realizarse mediante medidas farmacológicas, dirigidas a disminuir la hipercoagulabilidad, físicas para solventar el estasis venoso, o combinando ambas. Si no se realizara, la incidencia de trombosis venosa profunda por ejemplo en el grupo de pacientes sometidos a cirugía general alcanza el 10-40% ascendiendo hasta un 60% en cirugía ortopédica mayor (54). Teniendo en cuenta además el consiguiente riesgo de desarrollo de embolia pulmonar y de elevada morbimortalidad. Por tanto, en el caso de los pacientes sometidos a cirugía, parece estar justificada la tromboprofilaxis (tabla 11) (2).

Elevada prevalencia de la ETV. Aspectos de interés:

- Muchos pacientes quirúrgicos tienen factores de riesgo de ETV
- La TVP es frecuente en numerosos tipos de cirugía
- La TVP y EP postoperatoria suelen ser clínicamente asintomática
- Es difícil predecir qué pacientes de riesgo experimentarán ETV sintomáticas
- La evaluación selectiva de pacientes de riesgo (exploración física o pruebas no invasivas) no es eficaz, ni coste-efectiva

Consecuencias adversas de la ETV:

- TVP y EP sintomáticas
- EP mortal
- Costes diagnósticos y terapéuticos
- Riesgos de tratar la ETV no evitada, especialmente la hemorragia
- Riesgo de ETV recurrente
- Aparición del síndrome postrombótico

Eficacia y efectividad de la profilaxis:

- Evita la TVP global y TVP proximal
- Evitar la ETV sintomática (TVP y EP)
- Evita la EP mortal
- Presenta coste-efectividad

Tabla 11. Justificación de la tromboprofilaxis en cirugía (2)

Para elegir una u otra estrategia profiláctica y el tiempo de aplicación, hay que valorar los conocimientos que aporta la bibliografía, así como, los factores de riesgo que aporte cada paciente y la posibilidad de efectos adversos que pueda incorporar el realizarla (55). Teniendo en cuenta las características que debe cumplir método profiláctico: efectivo, fácilmente aplicable y económico.

4.1. MÉTODOS FARMACOLÓGICOS UTILIZADOS EN PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA

Los métodos farmacológicos empleados son los más eficaces, los más utilizados y además son seguros, pero su complicación fundamental es la hemorragia. Se trata de una medicación común, a la explicada en el tratamiento de la TVP y de la embolia pulmonar. Se pueden clasificar en:

- **Heparinas de bajo peso molecular (HBP)**

Las comercializadas en España son la *bemiparina*, *dalteparina*, *enoxaparina*, *nadroparina*, *tinzaparina*.

Las HBPM se obtienen a partir de la heparina no fraccionada (HNF) mediante procedimientos que permiten obtener productos más homogéneos y con un peso molecular menor entre 3600 y 6500 Da.

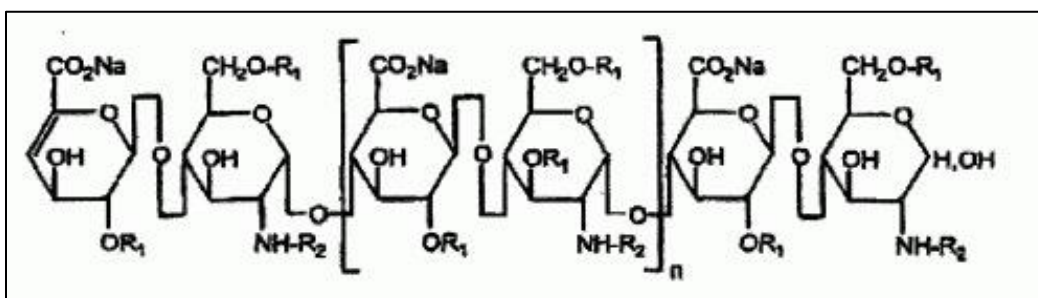


Figura 13. Estructura química de la Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) (5)

Al igual que la HNF, las HBPM ejercen su actividad anticoagulante activando la antitrombina, produciéndose un cambio conformacional que acelera alrededor de 1.000 veces su interacción con el factor X activado (Xa) y la trombina (IIa). La diferencia fundamental entre la HNF y las HBPM radica en que su efecto biológico más importante es presentar una elevada actividad anti Xa y una relativa baja actividad antitrombínica, ya que para ésta se requiere

una cadena polisacárida más larga que no poseen. Esta peculiaridad les otorga un efecto anticoagulante global y por consiguiente, menor efecto hemorrágico. Si a estos aspectos se les añade la escasa interacción con las plaquetas (no trombopenias), menor actividad lipídica, vida media más prolongada lo que permite su administración 1 o 2 veces al día. También les diferencia de la heparina convencional que poseen una gran biodisponibilidad, no precisan monitorización, menor riesgo de originar pérdida de masa ósea y que su administración es segura en el ámbito ambulatorio. Con todo esto, se obtienen las características por las que se consideran a las HPBM el fármaco de excelencia, para la profilaxis antitrombótica.

El año 1988 supone según Caprini (56) una fecha histórica en la profilaxis de la ETV en los pacientes quirúrgicos. En este año Haas y colaboradores publican los resultados de un ensayo donde comparan HNF con HBPM en 23078 pacientes y demostraron una incidencia igual de embolia pulmonar en ambos grupos (0,15%).

- **Heparina no fraccionada (HNF)**

La *heparina convencional o no fraccionada* (HNF) es un polisacárido sulfatado de peso molecular muy heterogéneo (3.000 a 50.000 Da). Su actividad anticoagulante reside en una secuencia pentasacárida. Solamente un tercio de la dosis de la HNF administrada tiene efectos anticoagulantes. Su antagonista es el sulfato de protamina. Existen contraindicaciones absolutas y relativas a las HNF, muchas de ellas comunes al empleo de otros anticoagulantes. La HNF cumple con las características de un buen método profiláctico (efectiva, sencilla, económica, escasos riesgos y aplicable a muchos pacientes). Requiere monitorización mediante el tiempo parcial de tromboplastina (TTPA), que debe ser 1,5 a 2,5 veces el control.

Las HNF se unen a la antitrombina (AT) formando un complejo ATHNF que inactiva la trombina. Ésta y el factor Xa son los más sensibles, aunque también actúa sobre otros factores de la coagulación como el IXa, XIa y el XIIa. Se estima que esta profilaxis puede disminuir alrededor de un 10% el riesgo de TVP en pacientes quirúrgicos, pero aumenta más del 50% las complicaciones hemorrágicas, de escasa repercusión clínica (57).

- **Inhibidores indirectos del factor Xa (fondaparinux)**

Fondaparinux es el primero de una nueva clase de fármacos antitrombóticos sintéticos. Inhibe selectivamente al FXa sin inhibir la trombina (FIIa) ni otros factores de la coagulación. No obstante, esta inhibición del FXa da lugar a una inhibición de la génesis de trombina y, por tanto, de la fibrina necesaria para la formación y el crecimiento del trombo. Se ha detectado trombopenia inducida por fondaparinux. La secuencia pentasacárida que precisan las heparinas, para unirse a la antitrombina, es el fondaparinux sintetizado en el laboratorio. Posee una vida media larga ($17,2 \pm 3,2$ h) y una biodisponibilidad del 100% tras la administración subcutánea; Inhibe de forma lineal y dependiente de la dosis el FXa. Se elimina por vía renal, por lo que en pacientes con aclaramiento de creatinina inferiores a 30 ml/h está contraindicado (2). En la actual edición del ACCP (American College of Clinical Pharmacy) en profilaxis quirúrgica no ortopédica ha quedado recomendado sólo cuando la HNF/HBPM estén contraindicadas; en profilaxis de fractura de cadera ya no es el anticoagulante de elección si no que es la HBPM (grado 2B), ni tampoco lo es para profilaxis de prótesis de cadera y rodilla donde también es la HBPM el anticoagulante de preferencia frente a fondaparinux, nuevos anticoagulantes orales y HNF en dosis bajas (grado 2B).

Tiene un precio más elevado con respecto a las heparinas.

- **Antivitaminas K**

Son los clásicos anticoagulantes orales, se descubrieron en los años 20 y contienen el mismo principio activo la 4-hidroxicumarina: *warfarina* y *acenocumarol*. Este último más utilizado en España. Actúan sobre la trombina, el factor VII, IX y X. Así como, sobre las proteínas C y S. Impiden el cambio de moléculas para ser activas. Mediante una carboxilación.

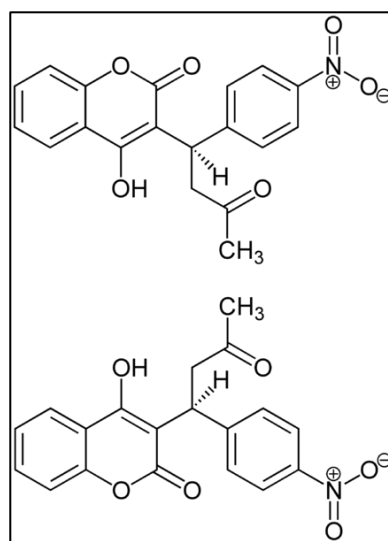


Figura 14. Estructura química del acenocumarol (5)

Esta carboxilación se realiza en el hígado y requiere vitamina K. Se diferencian unos de otros, por el tiempo necesario para que comience o termine su efecto. Para medirlo contamos con el valor INR (International Normalized Ratio), tardará más o menos en normalizarse después de interrumpir el fármaco.

Se administran por vía oral y tras su absorción que es muy rápida en el tracto intestinal. Tiene una biodisponibilidad sistémica del 60% como mínimo y se unen a las proteínas plasmáticas principalmente a la albúmina. Dado que son numerosos los fármacos que se unen a esta proteína, puede potenciarse o inhibirse la acción de los anticoagulantes orales.

Indudablemente son eficaces para reducir los episodios de ETV, pero su efecto es impredecible y además supone un incremento del riesgo hemorrágico postoperatorio, lo que supone su principal limitación. A esto se le añade que su reversión no es inmediata, inconveniente adicional en pacientes quirúrgicos por ejemplo (2).

- **Hirudinas**

Es el primer fármaco anticoagulante que se descubrió, en 1884. Hoy en día se sintetiza en laboratorio, pero lo produce la sanguijuela *Hirudo medicinalis*. Produce una inhibición específica, y sin necesidad de cofactores, de la trombina (FIIa). No se asocia a la aparición de trombocitopenia y debido a su ausencia de unión a proteínas plasmáticas. Su eliminación es renal sin metabolismo previo. Atraviesan la barrera placentaria, por lo que su administración está contraindicada durante la gestación. No existe un antídoto específico para neutralizar su efecto.

Los derivados de la molécula de hirudina más empleados en la práctica clínica han sido la *desirudina* y la *lepirudina*. La desirudina se encuentra aprobada para la profilaxis de la ETV tras cirugía ortopédica de cadera y rodilla. En el caso de lepirudina, su única indicación aprobada, es en el tratamiento de episodios trombóticos ocurridos en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina. Ambas tienen un elevado precio, por lo que su uso está muy limitado.

- **Dextranos**

Su efectividad se basa en su doble acción antitrombótica y antiagregante, pero presentan numerosos inconvenientes que limitan su utilización:

- Se desconoce la dosis óptima
- Importantes efectos secundarios, como edema pulmonar por expansión excesiva del volumen sanguíneo.
- Alergénicos

- **Antiagregantes plaquetarios**

A este grupo pertenece el *ácido acetil salicílico* (AAS) y otras presentaciones como el *clopidogrel* o el *trifusal* entre otros.

Su utilización aislada como método profiláctico de ETV no es recomendable porque su efecto beneficioso está basado en estudios con limitaciones metodológicas (54):

- En algunos ensayos no se observó ningún efecto beneficioso significativo o se comprobó que este fármaco era inferior a otras modalidades profilácticas;
- Su empleo se asocia a un aumento pequeño, pero significativo, del riesgo de hemorragia grave, sobre todo si se combina con otros fármacos antitrombóticos.

En la última edición del año 2012, el ACCP valora al AAS, en la prevención de la ETV en cirugía ortopédica, de forma similar los fármacos antitrombóticos más consolidados (grado 1B) (58). Esta recomendación se refiere al uso del AAS frente a no hacer profilaxis. Sin embargo, sigue considerando las HBPM de elección frente al resto.

- **Nuevos antitrombóticos**

Una ventaja de muchos de estos nuevos antitrombóticos es la posibilidad de administrarlos vía oral, lo que supone mejor tolerancia por parte de los pacientes, sobre todo si es necesario una profilaxis prolongada en el tiempo. Además no requiere la monitorización de ajuste ni de dosis, pero tiene como inconveniente, la inexistencia de antídoto. Y que tienen un coste elevado. Los estudios están siendo dirigidos a la tromboprofilaxis en traumatología. Siguiendo las Recomendaciones del Grupo de Trombosis de la Asociación

Española de Cirujanos (AEC) (2) y los estudios de Weitz (59), se pueden clasificar en:

- Inhibidores del factor Xa: Es un factor clave en la regulación del sistema hemostático debido a su posición en la encrucijada de las dos vías de coagulación. Existen dos grupos en función de su necesidad de unión a la antitrombina (indirectos) o no (directos) para su funcionamiento: Dentro del primer grupo se encuentra el ya comentado fondaparinux y sus análogos idraparinux e idrabiotaparinux (segunda generación del pentasacárido). Y al grupo de actuación directa se conoce como “xábanes”: apixabán, edoxabán, otamixabán, razoxabán, rivaroxabán y otros, que permiten en su mayoría la administración oral.
 - Otamixabán es el único que se administra por vía intravenosa y sus investigaciones están menos avanzadas. Edoxabán tiene ensayos en fase III, en curso, sobre cirugía ortopédica mayor.
 - Apixabán es una variante del razoxabán pero con mejores propiedades farmacológicas. Dispone de un programa de ensayos clínicos denominado ADVANCE donde existen dos ensayos en fase III finalizados, uno en prótesis de rodilla (ADVANCE-2) (60) y otro en prótesis de cadera (ADVANCE-3) (61). Ambos ensayos han demostrado superioridad del apixabán sobre enoxaparina, sin que aumente el riesgo de sangrado.
- Inhibidores de la trombina: Como ya se explicó este factor de la coagulación está situado en la vía común de la cascada de la coagulación y es el responsable de la activación del fibrinógeno para convertirlo en fibrina. Sus principales exponentes son las *hirudinas* (ya referidas) y el *dabigatrán*.
 - Dabigatrán etexilate: Bloquea la acción de la trombina tanto en la formación del coágulo, como en la regulación de la activación de la vía intrínseca y de los anticoagulantes naturales (AT, proteínas C y S). En los ensayos en fase III (62), donde ha sido evaluado para pacientes sometidos a cirugía

ortopédica de la rodilla. No existe inferioridad en los resultados con respecto a enoxaparina, y tiene la ventaja de inicio postoperatorio y la administración oral del fármaco.

- Inhibidores del complejo factor VII activado/factor tisular: en condiciones fisiológicas este complejo actúa como activador del factor X y, en menor medida, de la vía intrínseca mediante su unión al factor IX. Están constituidos por fármacos de acción inhibidora directa (inhibidor de la vía del factor tisular [TFPI] o *tifacogín*) (*nematode anticoagulant peptide 2* [NAPC2]) con una orientación terapéutica hacia la coagulopatía de consumo en pacientes con sepsis más que hacia la profilaxis o tratamiento de la ETV.
- Inhibidores del factor Va: Son productos en diferentes fases de estudio, tales como el *drotrecogín alfa* (IV) y el *ART 123* (subcutáneo).

4.2. MÉTODOS FÍSICOS EMPLEADOS EN PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA

De forma independiente o en combinación con los anteriores descritos, la práctica clínica cuenta con los métodos físicos.

Éstos tienen la ventaja sobre los fármacos de no incrementar el riesgo de hemorragia y que pueden ser utilizados en pacientes con alto riesgo de sangrado. En combinación con la tromboprofilaxis farmacológica, aumenta la efectividad. Además pueden reducir el edema de las piernas. Cuando se han comparado estos dispositivos mecánicos frente a no hacer ningún tipo de profilaxis, los dispositivos fueron eficaces en reducir la trombosis. Los estudios comparando ambos métodos (mecánicos y farmacológicos) son escasos y de pequeño tamaño (2). Tienen mayor efecto en reducir la TVP distal y menor en la proximal, además su efecto sobre la reducción de la EP y la muerte es desconocido. No hay establecido un estándar de tamaño, presión o rasgos fisiológicos y hay un escaso cumplimiento por parte de los pacientes y del personal médico. Además existe un coste asociado a la compra, limpieza y mantenimiento de los diferentes aparatos (54). Estos entre otros, son las limitaciones que suponen este tipo de medida profiláctica.

Como se describirán a continuación existen una serie de medidas físicas concretas, pero también, hay ciertas medidas higiénicas, posturales, que favorecen el retorno sanguíneo y por tanto ayudan a prevenir los efectos tromboembólicos: los ejercicios respiratorios, cambios de posición, contracción de los músculos mediante flexo-extensiones de la rodilla y del tobillo, la elevación de los pies de la cama y sobre todo el levantamiento precoz junto a deambulación.

Los métodos físicos utilizados son:

- **Bomba pedia venosa:**

Tienen un uso limitado, consiste en el impulso de sangre venoso desde el pie.

- **Compresión neumática intermitente (CNI)**

Se realiza mediante la compresión periódica de los músculos de la pantorrilla y del muslo, inflando a presiones de 35-40 mmHg alrededor de 10 s/min. Se aplican antes y durante la cirugía. Reduce significativamente la incidencia de TVP postoperatoria con una evidencia 1A (63).



Figura 15. CNI(20)

- **Medias elásticas de compresión gradual (MCG)**

Deben ejercer una compresión decreciente, de aproximadamente 18-23 mmHg en el tobillo y 8-10 mmHg en el hueco poplíteo. Estas medidas varían (15-21 mmHg según un Comité Europeo de estandarización o 10-20 mmHg según la Unión Internacional de Flebología) (2). Pueden llegar a reducir a la mitad el riesgo relativo de aparición de TVP postoperatoria. Muestran una evidencia 1A (63).

4.3. PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA EN PROCESOS O ENFERMEDADES MÉDICAS

En más del 50% de los pacientes diagnosticados de ETV, subyace una enfermedad médica como factor de riesgo (Ver tabla 12). Además en este grupo, hay un aumento de la mortalidad por TEP, riesgo de hemorragia y de recurrencia con respecto al grupo de pacientes quirúrgicos. Por ello a este grupo de pacientes se recomienda el uso de profilaxis con HBPM a dosis de alto riesgo y en el caso de estar contraindicado el uso de anticoagulantes se recomienda aplicar medidas físicas MCG o CNI (A). Siguiendo a Otero Candelera R et al, en la Normativa SEPAR (55). Se describen a continuación las recomendaciones de profilaxis por grupos de enfermedades.

Insuficiencia cardíaca de grados funcionales II-IV de la NYHA
Exacerbaciones de EPOC
Sepsis
Edad avanzada
Historia previa de ETV
Cáncer
Accidente cerebro vascular agudo (con paresia de extremidades inferiores y encamamiento)

Tabla 12. Principales procesos médicos como factores de riesgo para el desarrollo de TVP (55)

Tanto la HBPM como la heparina no fraccionada, son eficaces en la profilaxis. La dosis empleada es equivalente a la de los pacientes quirúrgicos de riesgo moderado-alto. El tiempo de duración óptima, no está del todo protocolizado. El estudio *Extended Prophylaxis for Venous ThromboEmbolism in Acutely Ill Medical Patients With Prolonged Immobilization* (EXCLAIM) (64), trata de desarrollar una pauta de tromboprofilaxis en aquellos pacientes con movilidad reducida debido a una enfermedad médica. Se trata de un estudio randomizado doble ciego. En un total de 7415 pacientes. Para ello a todos se les administró enoxaparina 40 mg 10±4 días, y luego fueron aleatorizados a doble ciego enoxaparina 40 mg al día o placebo, para otros 28±4 días. Obteniendo como resultados una reducción de los eventos tromboembólicos en el grupo del uso extendido de enoxaparina del 2.5% vs. 4% en el grupo del placebo. Además

inflúa ser mujer, mayor de 75 años y la inmovilidad grado I (cama-sillón, que no pueden desplazarse al baño).

- **Pacientes con neoplasia**

Existen varios factores que se han propuesto para estratificar el riesgo de tromboembolismo de los pacientes neoplásicos. Son un grupo de criterios clínicos, biomarcadores o modelos predictivos, pero ninguno de ellos se ha estandarizado como uso rutinario (65).

- Se recomienda profilaxis en pacientes encamados por una enfermedad médica aguda, que además tienen un cáncer activo (A) (55).
- Los pacientes con neoplasias que van a tener una intervención quirúrgica, recibirán la profilaxis correspondiente según la valoración de riesgo como paciente quirúrgico (A) (55).
- No está justificada la profilaxis sistemática de ETV en pacientes oncológicos no hospitalizados (B).
- Si tienen un catéter venoso central, para evitar la trombosis de éste, no se justifica la tromboprofilaxis (C).
- Se recomienda la profilaxis con HBPM en pacientes neoplásicos sin quimioterapia si hay encamamiento o una combinación de enfermedades o factores de riesgo (consenso).

- **Insuficiencia cardíaca**

- Se recomienda profilaxis con HBPM a dosis altas en estos pacientes mientras persista el encamamiento (A). También está recomendado fondaparinux a dosis de 2,5 mg/día.
- No se recomienda profilaxis con HBPM a dosis bajas (A).
- No está justificada la profilaxis sistemática en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (B).

- **EPOC descompensada**

- Se recomienda profilaxis con HBPM a dosis altas en estos pacientes mientras persista el encamamiento (A). También está recomendado fondaparinux a dosis de 2,5 mg/día.
- No se recomienda profilaxis con HBPM a dosis bajas (A).
- En los pacientes en los que esté contraindicados los fármacos

anticoagulantes, se recomienda el uso de medias físicas como MCG o CNI (A).

- **Infección aguda**

- Se recomienda profilaxis con HBPM a dosis altas en estos pacientes mientras persista el encamamiento (A). También está recomendado fondaparinux a dosis de 2,5 mg/día.
- No se recomienda profilaxis con HBPM a dosis bajas (A).
- Si el paciente no está encamado, se recomienda HBPM en mayores de 60 años con otro factor de riesgo asociado si coexiste alguna circunstancia patológica (D).

- **Accidente vascular cerebral agudo (AVCA) y paresia de extremidades inferiores como secuela**

- Está recomendado el uso de HBPM durante dos semanas en la fase aguda del AVCA en pacientes con bajo riesgo de hemorragia intracraneal (A).
- Se recomienda profilaxis con HBPM en todos los pacientes con AVCA durante el período de hospitalización (D).
- Se recomienda profilaxis con HBPM cuando hay paresia de extremidades inferiores como secuela de un AVCA, siempre que se asocie con otro factor de riesgo (D).

- **Embarazo y puerperio**

- Se recomienda la profilaxis con HBPM a dosis altas en embarazadas con riesgo elevado de ETV.
- Se recomienda la profilaxis con HBPM a todas las pacientes a las que se practique una cesárea urgente o en curso de parto durante todo el ingreso hospitalario. En los casos de cesárea electiva la profilaxis con HBPM estará indicada si presentan uno o más factores de riesgo trombótico.
- Se recomienda profilaxis con HBPM en embarazadas si están encamadas y coexiste otro factor de riesgo (D).
- Se recomienda HBPM o medidas físicas si están encamadas y son obesas, sin otros factores de riesgo, o embarazadas no obesas con una

circunstancia menor (D).

- En embarazadas con trombofilia sin ETV previa se recomienda la consulta con un especialista para evaluar el riesgo, dada la variabilidad de las distintas trombofilias (D).

- **Viajes prolongados**

- Se recomienda a los viajeros de larga distancia (> 6 horas) que eviten llevar ropa ajustada alrededor de las extremidades y la cintura, prevengan deshidratación y realicen estiramientos frecuentes de la pantorrilla (B).
- Si el viajero presenta factores de riesgo adicionales, se recomiendan medias de compresión gradual con presión en la rodilla de 15-30 mmHg o una dosis única de HBPM a dosis altas inyectada antes de la salida (C).
- No se recomienda el uso de ácido acetil salicílico para la prevención de la ETV asociada a los viajes (B).

4.4. PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA EN PROCESOS QUIRÚRGICOS

4.4.1. GENERALIDADES

La incidencia de ETV postoperatoria está condicionada fundamentalmente por el tipo de cirugía realizada así como por los factores de riesgo presentes en cada paciente, como se desglosará a lo largo de este apartado. Por tanto, la evaluación individualizada de las características personales, comorbilidad y la intervención a practicar, será de vital importancia.

Para evaluar dicho riesgo, se establecieron cuatro categorías para la cirugía no ortopédica según la 9ª edición de las guías del *American College of Chest Physicians* (ACCP) (66). Basándonos en la estratificación postulada por Caprini (tabla 13) (67), en función de la puntuación obtenida, nos enfrentaríamos a un paciente clasificado como **riesgo muy bajo** si tiene 0 puntos (con un riesgo de ETV sintomática sin aplicar profilaxis inferior al 0,5%), **riesgo bajo** si suma 1-2 (riesgo de ETV sintomática sin aplicar profilaxis de 1,5%), **riesgo moderado** con un score de 3-4 (riesgo de ETV sintomática sin aplicar profilaxis de 3%) y **riesgo alto** si supera los 4 puntos (riesgo de ETV sintomática sin aplicar profilaxis de 6%).

Un aspecto general para todos los pacientes de este apartado es considerar el **tiempo de inicio de la profilaxis**. En un metaanálisis (68) que evaluó 51 ensayos clínicos comparando la HNF con las HBPM, en todos menos en uno se inició la profilaxis con estos fármacos 2 o 12 horas antes de la cirugía. Por su parte la ACCP recomienda el inicio de la profilaxis en cirugía ortopédica mayor con HBPM 12 horas antes o 12 horas después.

En pacientes de alto riesgo, las HBPM se inician de 10 a 12 horas antes de la intervención, a dosis de más de 3.400 UI, por vía subcutánea, siguiendo con la misma dosis cada 24 horas.

Un aspecto que no está suficientemente estudiado y que no se suele contemplar en las guías de práctica clínica es el referido a cuándo administrar la segunda dosis después de la intervención. En este sentido, parece razonable hacerlo pasadas unas 10-12 horas de finalizar la intervención en los pacientes de alto riesgo o bien esperar a primera hora de la mañana siguiente al día de la cirugía en los casos en los que termina la intervención pasado el mediodía, con objeto de evitar inyecciones durante la madrugada (2).

1 punto	2 puntos	3 puntos	5 puntos
41-60 años	61-74 años	> 75 años	Ictus (< 1mes)
Cirugía menor	Cirugía artroscópica	ETV previa	Artroplastia programada de cadera o rodilla.
IMC > 25Kg/m2	Cirugía abierta mayor (>45 minutos)	Historia familiar de ETV	Fractura de pierna, cadera o pelvis
Tumefacción MMII	Cirugía laparoscópica (>45 minutos)	Factor V de Leiden	Daño espinal agudo (<1mes)
Varices	Cáncer	20210A protrombina gen	
Embarazo o puerperio	Encamamiento (>3días)	Anticoagulante lúpico	
Historia de abortos espontáneos inexplicados o recurrentes	Escayola	Anticuerpos anticardiolipina	
Anticonceptivos o terapia hormonal sustitutiva	Catéter venoso central	Aumento de niveles de homocisteína	
Sepsis (< 1 mes)		Trombocitopenia inducida por heparina	
Enfermedad pulmonar grave, incluida neumonía (<1mes)		Otras trombofilias hereditarias o adquiridas	
Función pulmonar disminuida			
Infarto agudo de miocardio			
Insuficiencia cardiaca congestiva (< 1mes)			
Enfermedad inflamatoria intestinal			
Paciente inmovilizado por enfermedad médica			

Tabla 13. Estratificación de Caprini y asignación de riesgo según la 9ª Guía del ACCP (66)

De hecho en la 9ª edición de las guías del ACCP se sugiere iniciar la profilaxis con HBPM a dosis de alto riesgo (> 3400 UI) 12 horas antes de la intervención y no contemplan el inicio postoperatorio en cirugía general, aunque sí lo hacen en cirugía ortopédica mayor.

El **tiempo de prolongación de profilaxis** tampoco está consensuado. Es conocido que el riesgo de aparición de ETV suele ser más elevado durante la primera semana del postoperatorio. Por este motivo, la mayoría de las guías de práctica clínica recomiendan mantener la profilaxis durante ese periodo o hasta el alta hospitalaria del paciente quirúrgico general. Pero hay estudios que corroboran que son aproximadamente 3 semanas lo que transcurre entre la intervención de cirugía general y oncológica y el momento diagnóstico de la ETV (69). Concretamente los resultados de RIETE aportan que más de la mitad de casos de ETV sintomática en el curso postoperatorio se detectaron tras haber interrumpido la profilaxis, con una duración media de 12 días en cirugía de patología benigna y 13 días en cirugía oncológica (66).

En aquellos pacientes en los que esté indicado realizar una profilaxis tras el alta, es importante dar la adecuada información por escrito en su informe indicando el periodo específico y la dosis adecuada. Además de un adiestramiento por parte del personal de enfermería de cómo aplicar la profilaxis antitrombótica en el caso de HBPM y los mejores lugares para llevar a cabo la punción, en grasa abdominal, cara lateral o posterior del brazo, así como región anterior de los muslos.

Las pautas de **utilización de profilaxis con HBPM, en pacientes en los que se utiliza anestesia o analgesia neuroaxial** (subaracnoidea o epidural) han sido motivo de especial atención en los últimos años, dado el riesgo potencial de aparición de complicaciones hemorrágicas en el canal medular con graves secuelas neurológicas. Aunque el hematoma peri raquídeo es muy poco frecuente, su incidencia puede aumentar con el uso de fármacos antitrombóticos y los efectos de esta complicación pueden ser muy graves. La Food and Drug Administration (Public Health Advisory, 1997) dispone que, para establecer los tiempos óptimos de realización de punciones epidurales, debe considerarse el perfil farmacocinético de cada fármaco. El Ministerio de Sanidad y consumo de

España, en su circular 20607-10/2011 de 11 de octubre, trata sobre el manejo del catéter y el uso de heparina de bajo peso molecular. A su vez, la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor establece los tiempos de seguridad para la realización de una anestesia neuroaxial si se ha administrado HBPM o fondaparinux, contando con las siguientes recomendaciones básicas (55):

- En pacientes que reciben una HBPM en el preoperatorio el tiempo de seguridad mínimo entre la última dosis de HBPM y la punción neuroaxial, la colocación o la retirada de un catéter se establece en 12 horas. Desde cualquiera de estas maniobras hasta la siguiente dosis de HBPM deben transcurrir al menos 6 horas.
- En pacientes que reciben fondaparinux no hay que tomar ninguna precaución especial si se aplica anestesia general o subaracnoidea de punción única. En los casos de colocación de catéter para analgesia postoperatoria, se recomienda un intervalo de 36 horas entre la última dosis de fondaparinux y la retirada del catéter (saltando por tanto, una dosis del fármaco), y esperar 12 horas hasta la administración de la siguiente dosis.

Teniendo en cuenta las consideraciones generales expuestas, se describirán a continuación las recomendaciones de profilaxis según las distintas cirugías, de acuerdo con la ACCP (66) y la AEC (2):

4.4.2. PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA GENERAL Y ABDOMINO-PÉLVICA

Incluyendo gastrointestinal, ginecológica y urológica:

- a) Para los pacientes sometidos a cirugía general y abdomino-pélvica con muy bajo riesgo de ETV (puntuación de Caprini 0), no se recomienda profilaxis específica farmacológica (grado 1B) o mecánica (grado 2C), aparte de la deambulación precoz.
- b) Para los pacientes con un **bajo riesgo de ETV** (puntuación de Caprini entre 1 y 2) se sugiere profilaxis mecánica, sobre la no

utilización de profilaxis (grado 2C). Dado que en nuestro medio no siempre se dispone de estos métodos, podrían ser sustituidos HBPM a dosis de riesgo moderado (menos de 3.400 UI diarias) o heparina no fraccionada (HNF) a dosis de 5.000 UI dos veces al día, ambas por vía subcutánea.

c) Para los pacientes sometidos a cirugía general con un **riesgo moderado de ETV** (puntuación de Caprini entre 3 y 4):

- a. Si no tienen elevado riesgo de complicaciones hemorrágicas mayores, se recomiendan HBPM y HNF a las dosis comentadas en el apartado anterior (grado 2B).
- b. Si tienen un elevado riesgo de sufrir complicaciones hemorrágicas o si las consecuencias de la hemorragia se consideren especialmente graves, se sugieren los métodos mecánicos, preferiblemente con compresión neumática intermitente (grado 2C).

d) Aquellos con un **alto riesgo** de ETV (puntuación de Caprini 3-5) que no tengan elevado riesgo de complicaciones hemorrágicas mayores, se recomienda profilaxis farmacológica con HBPM a dosis de alto riesgo (>3400 UI diarias) (grado 1B) o HNF (5.000 UI tres veces al día) (grado 1B). Se sugiere añadir un método mecánico como las medias elásticas graduadas o CNI a la profilaxis farmacológica (grado 2C). Como en el caso anterior, si el paciente tiene un elevado riesgo de sufrir complicaciones hemorrágicas, se sugiere la utilización de métodos mecánicos, hasta que pueda iniciarse la profilaxis farmacológica (grado 2C).

e) Para los pacientes de **alto riesgo de ETV** sometidos a cirugía abdominal o pélvica por cáncer y sin un riesgo hemorrágico elevado, se recomienda extender la profilaxis farmacológica con HBPM (4 semanas desde la intervención) sobre la duración limitada a 7-10 días (grado 1B).

- f) Para los pacientes sometidos a cirugía general y abdomino-pélvica con un **alto riesgo de ETV** (puntuación de Caprini 3-5) que tengan alguna contraindicación o imposibilidad para recibir HNF o HBPM y que no presentan elevado riesgo hemorrágico, se sugiere la utilización de aspirina a bajas dosis (grado 2C), fondaparinux (grado 2C) o profilaxis mecánica, preferiblemente con CNI (grado 2C) sobre la no utilización de profilaxis.
- g) Para los pacientes sometidos a cirugía general y abdomino-pélvica, se sugiere que no se utilicen los filtros de cava para la prevención primaria de la ETV (grado 2C).

En la tabla 14, se indican las pautas y dosificación recomendadas para la utilización de heparina, HBPM y fondaparinux en cirugía general (2)

Preparado	Dosis	Comienzo
Heparina no fraccionada	5000 UI cada 8-12 h	2 h antes de la cirugía
Fondaparinux	2,5 mg	6 h después de la cirugía
Heparinas de bajo peso molecular		
<i>Dosis riesgo moderado</i>		
Dalteparina (Fragmin®)	2500 UI diarias	2-4 h antes de la cirugía
Enoxaparina (Clexane®)	20 mg (2000 UI) diarias	2 h antes de la cirugía
Nadroparina (Fraxiparina®)	2850 UI diarias	2-4 h antes de la cirugía
Tinzaparina (Innohep®)	3500 UI diarias	2 h antes de la cirugía
Bemiparina (Hibor®)	2500 UI diarias	2 h antes (6 h después)
<i>Dosis alto riesgo</i>		
Dalteparina (Fragmin®)	2500 UI diarias	2-4 h antes de la cirugía
Enoxaparina (Clexane®)	40 mg (4000 UI) diarias	12 h antes de la cirugía
Nadroparina (Fraxiparina®)	> 3800 UI diarias	12 h antes de la cirugía
Tinzaparina (Innohep®)	4500 UI si peso 60-90 kg	12 h antes de la cirugía
Bemiparina (Hibor®)	3500 UI diarias	2 h antes (6 h después)

Tabla 14. Pautas y dosificación recomendadas para la utilización de heparina, HBPM y fondaparinux en cirugía general (2)

4.4.3. PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA BARIÁTRICA

El riesgo de ETV postoperatoria tras cirugía bariátrica, se puede considerar como moderado-alto. Además en este grupo de pacientes, se han identificado varios factores de riesgo independientes: insuficiencia venosa crónica, IMC>60Kg/m², obesidad abdominal, síndrome de apnea del sueño, historia de ETV previa, tabaquismo, fuga anastomótica, edad mayor de 50 años y género varón(70). La presencia de alguno o varios de estos factores, situaría a los pacientes sometidos a este tipo de intervención, en una categoría de muy alto riesgo.

Hay que destacar que en la última edición de las guías antitrombóticas del American College of Chest Physicians (ACCP), se incluye a los pacientes sometidos a este tipo de cirugía en la categoría de cirugía general, valorando el riesgo de ETV mediante los modelos de estratificación de Caprini o de Rogers. Recomienda el uso sistemático de HBPM, HNF (cada 8 horas) o fondaparinux, de forma aislada, o en combinación con métodos mecánicos. Sugieren además utilizar dosis más elevadas en estos pacientes que en los no obesos, aunque no especifican su cuantía. La tabla 15 recoge las dosis que se han utilizado en la mayoría de los estudios de profilaxis antitrombótica en cirugía bariátrica (2).

HNF	Subcutánea	5000 – 7000 UI cada 8 horas
	Intravenosa	Infusión continua de 400 UI/H. Ajustada para conseguir niveles anti-Xa entre 0,11 y 0,25 UI/ml.
HBPM	Subcutánea	Enoxaparina: 40 mg/12 (IMC ≤ 50 Kg/m ²) y 60 mg/12 (IMC ≥ 50 Kg/m ²)
		Nadroparina: 5700-9500 UI/24h
		Dalteparina: 5000 UI/24h

Tabla 15. Dosis de HNF y HBPM recomendadas en cirugía bariátrica (2)

Los filtros de vena cava pueden representar una opción interesante en casos de muy alto riesgo, sobre todo si existen contraindicaciones para el uso de anticoagulantes, pero ante la experiencia disponible, la *American Society of Hematology* concluye que la evidencia es insuficiente para recomendar este dispositivo en la prevención primaria de la ETV en este grupo de pacientes.

4.4.4. PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA VASCULAR:

Los pacientes quirúrgicos vasculares suelen presentar varios factores de riesgo trombótico debido a su edad avanzada, comorbilidades, estasis venosa e hipercoagulabilidad.

Se han llevado a cabo ensayos clínicos aleatorizados para evaluar la HNF y HBPM pero presentan escaso tamaño muestral y limitaciones metodológicas. Por eso ante la limitada evidencia disponible, la última edición de las guías del ACCP prefiere extrapolar a esta población las recomendaciones generadas en base a los pacientes quirúrgicos generales (71).

4.4.5. CIRUGÍA PLÁSTICA Y RECONSTRUCTORA:

Al igual que en la cirugía anterior, las recomendaciones para este tipo de cirugía son comunes con las de cirugía general.

Basándose en la última edición de las guías del ACCP, la AEC (2) propone el siguiente algoritmo de profilaxis antitrombótica que incluye los procesos quirúrgicos descritos anteriormente. También en este algoritmo están contempladas las recomendaciones a realizar en Cirugía Torácica. Especialidad quirúrgica que al ser objeto de estudio en este trabajo se describirá de forma independiente en otro apartado de la introducción.

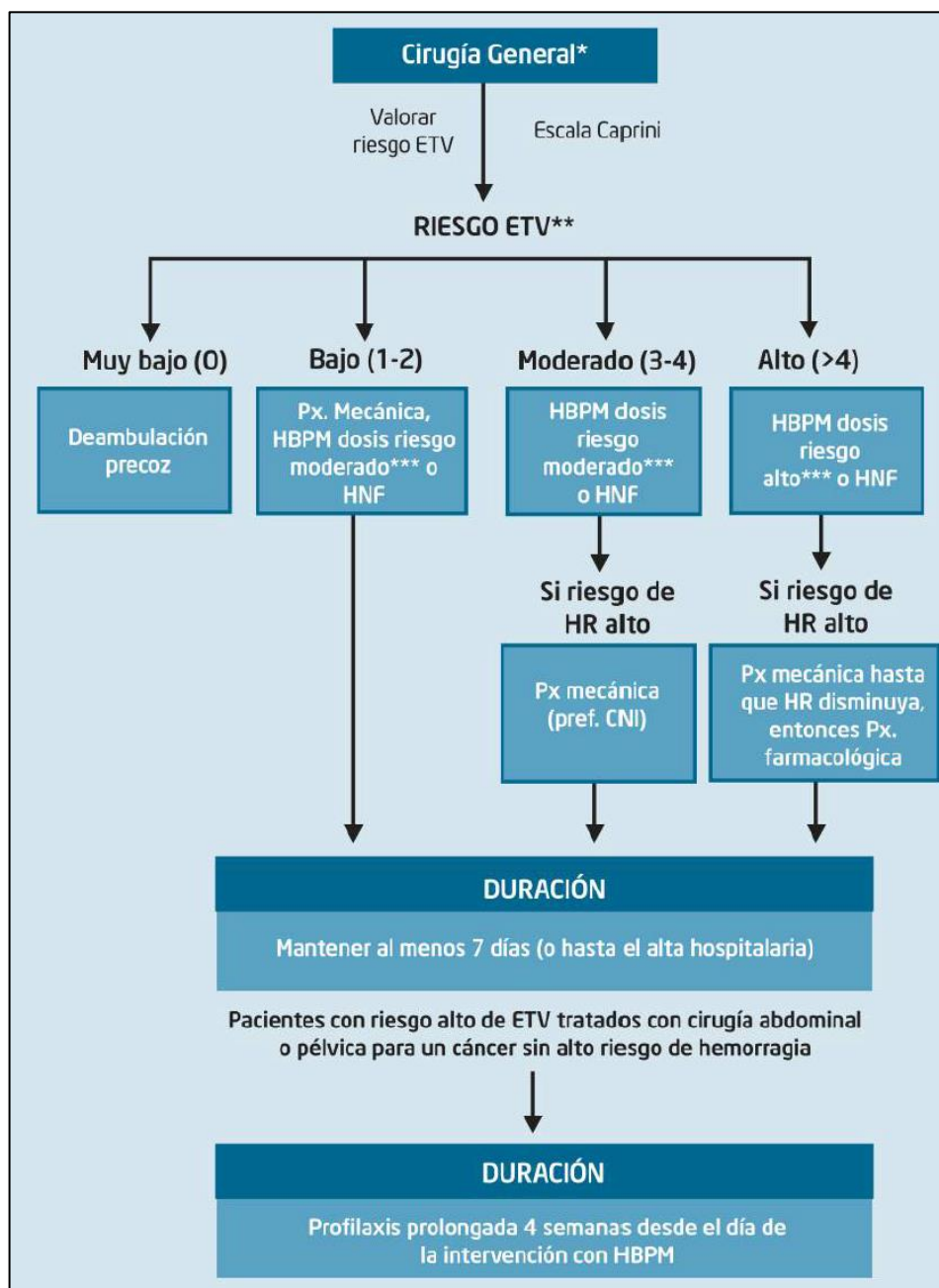


Figura 16. Algoritmo resumen de profilaxis de ETV en cirugía (2)

ETV: Enfermedad tromboembólica venosa; HBPM: Heparina de bajo peso molecular; HNF: Heparina no fraccionada; HR: hemorragia; Px. Mecánica: Profilaxis mecánica; Px. Farmacológica: Profilaxis farmacológica; CNI: Compresión neumática intermitente.

*Recomendaciones aplicables a las siguientes cirugías: abdomino-pélvica, incluyendo gastrointestinal, ginecológica y urológica; torácica, vascular, plástica y reconstructiva.

**Para la valoración del riesgo de ETV según la escala Caprini, ver Tabla 13 del apartado 4.4 – a) Generalidades.

***Dosis de riesgo moderado: <3.400 UI diarias. Dosis de alto riesgo: > 3.400 UI diarias

4.4.6. PACIENTES ONCOLÓGICOS QUIRÚRGICOS

La asociación de cirugía y cáncer supone una combinación de factores de riesgo que hacen que, en ausencia de profilaxis, la incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) y de embolismo pulmonar (EP) puede alcanzar el 40 y 5%, respectivamente. Uno de los contextos más ampliamente estudiados al respecto es la cirugía del cáncer colorrectal cuyo riesgo de ETV es muy superior a otros escenarios de la cirugía general, siendo la incidencia de EP cuatro veces mayor respecto a otros procedimientos quirúrgicos (72).

Existen varios factores propuestos como parámetro para cuantificar de forma individual el riesgo de tromboembolismo en pacientes neoplásicos.

Estos factores son tanto criterios clínicos, como biomarcadores o incluso modelos predictivos, sin embargo, ninguno de éstos se ha estandarizado como uso clínico rutinario y están todavía en estudio con el fin de poder individualizar el tratamiento o la profilaxis de estos pacientes. La 9ª edición de las guías ACCP incluyen la cirugía oncológica dentro de la cirugía general y las recomendaciones que se pueden aplicar se basan en la estratificación del riesgo según modelo de Caprini como se comentó en el apartado anterior. Extendiendo hasta 4 semanas después de la intervención en el caso de cirugía oncológica abdomino-pélvica.

De los agentes actuales anticoagulantes existentes, la HBPM parece ser la forma más segura y eficaz para la profilaxis. La HNF debe administrarse en 3 dosis (la HBPM en una) y tiene un mayor riesgo de trombocitopenia que la HBPM. Por otra parte y aunque fondaparinux parece ser comparable a la HBPM en cuanto a seguridad y eficacia, no hay suficiente evidencia al respecto en pacientes oncológicos, de hecho, la 9ª edición de las guías del American College of Chest Physicians (ACCP) sólo lo recomiendan en cirugía general (oncológica y no oncológica) si las heparinas están contraindicadas (2).

En la tabla 16 tomada de la Guía para la Asociación Española de Cirujanos que elaboraron Arcelus y colaboradores, se describen las recomendaciones de para la profilaxis de la ETV en pacientes quirúrgicos oncológicos: ASCO: American Society of Medical Oncology; ISTH: International Society of Thrombosis and Haemostasis; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; ACCP: American College of Chest Physicians; ESMO: European Society of Medical Oncology; SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica.

ASCO	HBPM o HNF en caso de cirugía mayor por cáncer a menos que esté contraindicado debido a una hemorragia activa o alto riesgo de sangrado.
ISTH	Se recomienda el uso de HBPM una vez al día (dosis mayor de profilaxis) o una dosis baja de HNF tres veces al día en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica o laparotomía. No existen evidencias que respalden el uso de fondaparinux en pacientes con cáncer.
NCNN	HBPM, HNF o fondaparinux en ausencia de contraindicaciones.
ACCP	HBPM o HNF a dosis bajas para pacientes con riesgo moderado o alto de ETV (adaptación escala de Caprini).
ESMO	HBPM o HNF para pacientes sometidos a cirugía mayor.
SEOM	HBPM, HNF 3 veces al día o fondaparinux en pacientes sometidos a cirugía mayor y laparotomía, laparoscopia o toracotomía > 30 min.

Tabla 16. Recomendaciones de las guías clínicas para la profilaxis de la ETV en pacientes quirúrgicos oncológicos (2).

En resumen, la ASCO en la revisión de 2013, hace las siguientes recomendaciones para la prevención de la ETV en pacientes oncológicos (73):

- Todos los pacientes sometidos a cirugía mayor por cáncer deberían ser candidatos a recibir profilaxis frente a la ETV con HNF o HBPM, salvo que existan contraindicaciones para el uso de anticoagulantes por hemorragia activa o elevado riesgo hemorrágico. Además esta profilaxis debería de iniciarse preoperatoriamente.
- Los métodos mecánicos pueden asociarse a la profilaxis farmacológica, pero no ser usados de forma aislada, a no ser que existan contraindicaciones por hemorragia activa o elevado riesgo hemorrágico.
- La utilización combinada de profilaxis farmacológica y métodos mecánicos puede mejorar la eficacia antitrombótica, especialmente en los casos de muy elevado riesgo trombótico.
- La profilaxis farmacológica en pacientes sometidos a cirugía mayor por cáncer debería prolongarse al menos de 7 a 10 días. Se debería valorar extender la profilaxis con HBPM hasta 4 semanas desde la intervención en los siguientes casos:
 - Pacientes con movilidad limitada.
 - Pacientes obesos.

- Historia de ETV previa.
- Pacientes con varios factores de riesgo.
- Cirugía oncológica abdomino-pélvica.

5. ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN CIRUGÍA TORÁCICA

5.1. CIRUGÍA TORÁCICA, DEFINICIÓN DE LA ESPECIALIDAD Y CAMPO DE ACCIÓN

La Cirugía Torácica fue reconocida en España como especialidad independiente de otras áreas médicas y quirúrgicas desde el Real Decreto 1014/1878 sobre especialidades médicas.

Constituye una especialidad dedicada al estudio y tratamiento de los procesos que afectan al tórax tanto a su continente como a su contenido (pared torácica, pleura, pulmón, mediastino, árbol traqueo-bronquial y diafragma). Estos procesos pueden tener un carácter congénito, inflamatorio, displásico, tumoral o traumático y su campo de acción es la estructura anátomo-funcional del tórax. A excepción de la patología del corazón y grandes vasos. Además hay que considerar incluidas las alteraciones de órganos situados en regiones limítrofes, cuyo compromiso patológico se traduce en repercusión torácica, como sucede en las afecciones cervicales y subdiafragmáticas.

El papel fundamental de nuestra especialidad es el tratamiento quirúrgico de las afecciones comentadas en la tabla 17, tanto en su proceso diagnóstico, como terapéutico. La patología con mayor importancia por su incidencia creciente es el carcinoma broncogénico.

5.2. ASPECTOS GENERALES DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO

A principios del siglo XX, la incidencia de cáncer de pulmón era muy baja, pero ahora está aumentando considerablemente. Según el informe GLOBOCAN 2012, se han registrado 1,8 millones de nuevos casos (incidencia) de cáncer de pulmón a nivel mundial, que constituyen el 12,9% de la incidencia total estimada de cáncer en el año 2012, de esta cifra, el 58% corresponde a países subdesarrollados (74). En España, según un trabajo publicado sobre la incidencia del cáncer (con datos de REDECAN Red Española de Registros de Cáncer), el carcinoma broncogénico se situaba en el tercer lugar para los hombres: próstata (22,4%), colon-recto (16,6%), pulmón (15,1%) y en cuarto lugar en mujeres: mama (28%), colon-recto 16,9%, cuerpo de útero (6,2%) y pulmón (6%).

Patología broncopulmonar	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cáncer broncogénico ▪ Tumores benignos pulmonares ▪ Metástasis pulmonares ▪ Enfermedades intersticiales pulmonares ▪ Patología congénita (secuestros pulmonares, fístulas arteriovenosas) ▪ Patología infecciosa (micetomas, quistes hidatídicos) ▪ Deformidades congénitas
Patología de pared torácica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tumores de pared torácica ▪ Patología infecciosa de pared torácica ▪ Derrame pleural ▪ Neumotórax ▪ Quilotórax
Patología pleural	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hemotórax ▪ Infecciones pleurales-empiema ▪ Tumores primarios benignos y malignos (mesotelioma) ▪ Tumores metastásicos
Enfisema buloso y neumotórax	
Patología diafragmática	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tumores primarios y metastásicos ▪ Patología traumática ▪ Defectos anatómicos (hernias congénitas o adquiridas) ▪ Patología funcional (parálisis diafragmática y eventraciones) ▪ Tumores benignos y malignos
Patología traqueal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Estenosis traqueal ▪ Lesiones congénitas ▪ Fístulas tráqueo-esofágicas adquiridas ▪ Tumores benignos y malignos esofágicos
Patología esofágica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Perforaciones esofágicas ▪ Traumatismos ▪ Tumores y quistes de mediastino anterior, medio y posterior ▪ Hiperplasia tímica. Miastenia gravis
Patología mediastínica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patología tiroidea (bocio endotorácico, carcinoma de tiroides) ▪ Patología infecciosa (Mediastinitis aguda necrotizante y crónica)
Patología del Sistema Nervioso Autónomo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hiperhidrosis esencial ▪ Rubor facial
Patología del conducto torácico	
Patología del estrecho torácico	
Traumatismos torácicos	

Tabla 17. Patología de Cirugía Torácica

Durante los últimos años, la incidencia de cáncer de pulmón en los hombres parece haberse estabilizado. Sin embargo, la incorporación de la mujer al hábito tabáquico cada vez a una edad más temprana, hace que en este género, haya aumentado (75).

En cuanto a la mortalidad a nivel mundial, el cáncer de pulmón es la principal causa de muerte relacionada el cáncer. En 2012, la Organización Mundial de la Salud (OMS) informó que causa 1,59 millones de muertes en todo el mundo (76). Sin embargo, de acuerdo con los últimos informes de investigación médica (74), si la naturaleza y los síntomas del cáncer se identifican correctamente en una etapa temprana, se puede curar, siendo el tratamiento quirúrgico hasta el momento, el que ofrece mayor supervivencia en estadios precoces.

- **CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA**

La OMS en el año 2015 clasifica al carcinoma de pulmón en estos grandes grupos histológicos, divididos a su vez en múltiples subgrupos (77):

- Tumores epiteliales:
 - Carcinoma de células escamosas o epidermoide
 - Adenocarcinoma
 - Carcinomas neuroendocrinos.
- Tumores mesenquimales
- Tumores de origen linfohistiocítico
- Tumores de origen ectópico
- Metástasis

Gracias al progreso reciente en oncología, radiología y biología molecular se ha podido evolucionar en el conocimiento de los distintos subtipos del carcinoma broncogénico. El adenocarcinoma es el subtipo histológico más frecuente de carcinoma de pulmón, en los países desarrollados.

- **ESTADIFICACIÓN**

Conocer el comportamiento habitual de los tumores, en cuanto a su crecimiento locorregional y su diseminación mediante la migración linfocitaria, permite establecer grupos homogéneos de pacientes, para planificar estrategias terapéuticas y establecer su pronóstico. Esto se lleva a cabo mediante la clasificación TNM. Su resultado es el factor pronóstico más importante en el

carcinoma broncogénico. En su 8ª Edición la IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) propone la siguiente clasificación (78), (79), (80), (81) (figura 17):

Sistema internacional de estadificación TNM-estadios 2017 (8ª edición)
1. DESCRIPTORES TNM
<u>T (Tumor Primario)</u>
Tx Tumor primario que no puede ser evaluado, o tumor probado por la existencia de células tumorales malignas en esputo o lavados bronquiales pero no visualizado por métodos de imagen o broncoscopia.
T0 Sin evidencia de tumor primario
Tis Carcinoma <i>in situ</i>
T1 Tumor menor o igual a 3cm, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal del bronquio lobar. T1mi: Adenocarcinoma mínimamente invasivo: adenocarcinoma (menor o igual a 3cm de dimensión, con componente principalmente lepidico y una invasión menor o igual a 5mm) T1a: Tumor menor o igual a 1cm T1b: Tumor mayor de 1 cm pero menor o igual a 2cm. T1c: Tumor mayor de 2cm pero menor o igual a 3 cm.
T2 Tumores entre 3 y 5 cm o que tienen alguna de las siguientes características: que invaden el bronquio principal, independientemente de la distancia de la carina, con atelectasia parcial o total y la invasión de pleura visceral. T2a: mayor de 3cm pero menor o igual a 4cm T2b: mayor de 4 cm pero menor o igual a 5cm.
T3 Tumor mayor de 5 cm y menores o iguales a 7cm o de cualquier tamaño que invade directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pleura parietal, pared torácica (incluyendo los tumores del sulcus superior), nervio frénico, pericardio parietal; o existencia de nódulo(s) tumoral (es) separado (s), del tumor primario en su mismo lóbulo
T4 Tumor mayor de 7cm o tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de las siguientes estructuras: diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio recurrente laríngeo, esófago, cuerpo vertebral, carina. O existencia de nódulo(s) tumoral (es) separado (s) del tumor primario, en un lóbulo diferente del pulmón homolateral.

<u>N (ganglios linfáticos regionales) - Registrando el número de ganglios</u>			
Nx Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados			
N0 No existen metástasis linfáticas regionales			
N1 Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales y/o hiliares homolaterales, e intrapulmonares.			
N2 Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos ipsilaterales o subcarínicos.			
N3 Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos y/o hiliares contralaterales, escalénicas homo o contralaterales y supraclaviculares			
<u>M (metástasis a distancia)</u>			
M0 No existen metástasis a distancia			
M1 Existen metástasis a distancia			
M1a Existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en un lóbulo del pulmón contralateral; tumor con nódulos pleurales o derrame pleural o pericárdico maligno.			
M1b Una metástasis en un único órgano.			
M1c Lesiones múltiples en un solo órgano o múltiples lesiones en múltiples órganos.			
2. ESTADIOS			
Carcinoma oculto	Tx	N0	M0
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA1	T1mi,a	N0	M0
Estadio IA2	T1b	N0	M0
Estadio IA3	T1c	N0	M0
Estadio IB	T2a	N0	M0
Estadio IIA	T2b	N0	M0
Estadio IIB	T1,T2	N1	M0
	T3	N0	
	T1, T2	N2	
Estadio IIIA	T3	N1	M0
	T4	N0,N1	
	T3	N2	
Estadio IIIB	T4	N2	M0
	Cualquier T	N3	
	T3, T4	N3	
Estadio IIIC	T3, T4	N3	M0
Estadio IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a,b
Estadio IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1c

Figura 17. Sistema de estadificación TNM cáncer de pulmón 8ª edición (81)

• TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento quirúrgico estándar del cáncer de pulmón consiste en una resección anatómica pulmonar que incluya la totalidad del tumor, asociado a una disección ganglionar mediastínica sistemática. Además de la resecabilidad del tumor, el cirujano ha de realizar una evaluación preoperatoria para planificar el abordaje quirúrgico, predecir las posibles complicaciones peri y postoperatorias, así como determinar los recursos que apoyen al paciente hasta su completa recuperación. La ESTS propone el siguiente algoritmo de evaluación preoperatoria (82):

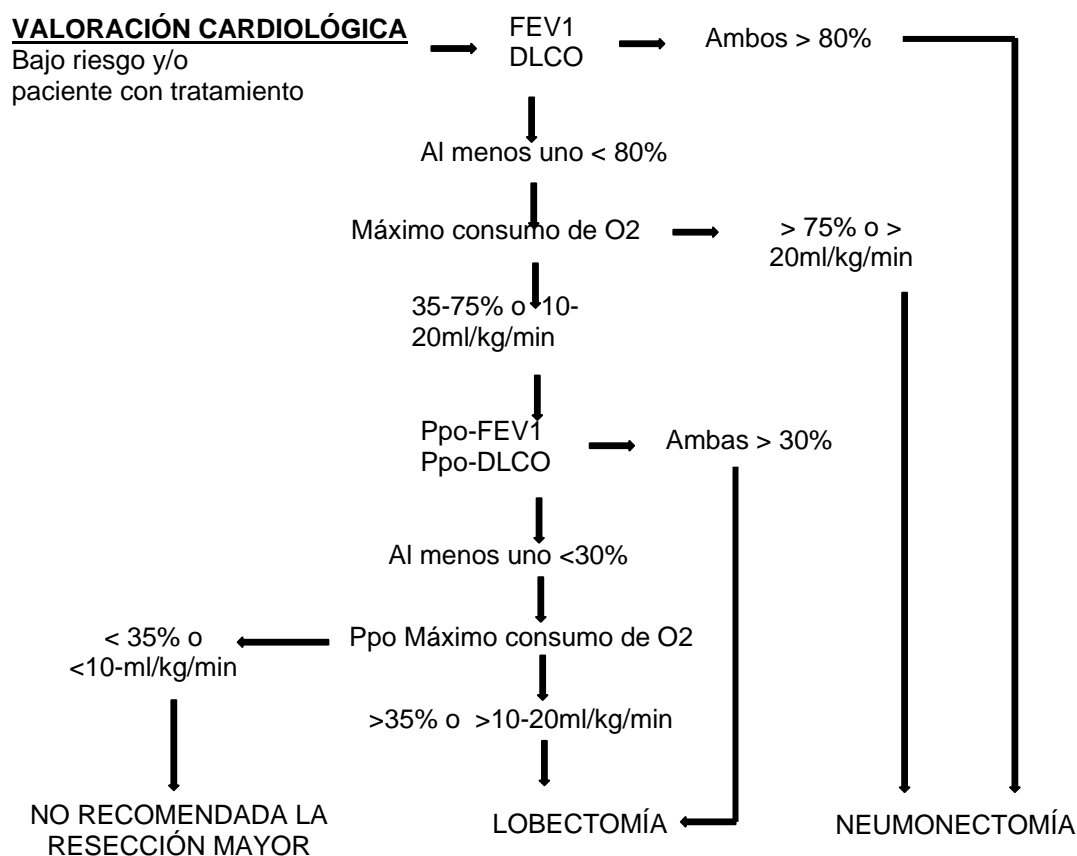


Figura 18. Algoritmo de evaluación preoperatoria en cirugía torácica. Adaptado de la ESTS (82)

FEV1: Volumen máximo de aire espirado en el primer segundo; DLCO: Difusión de monóxido de carbono; Ppo: valor postoperatorio previsto.

5.3. PROCEDIMIENTOS HABITUALES EN CIRUGÍA TORÁCICA

Este apartado no pretende hacer una amplia descripción de los procedimientos realizados en el campo de esta especialidad quirúrgica. Tiene como objetivo proporcionar un acercamiento a los principales abordajes y cirugías que con mayor frecuencia se llevan a cabo, para poder ilustrar la magnitud de estos procesos como factor de riesgo en el desarrollo de la enfermedad tromboembólica.

5.3.1. ABORDAJE QUIRÚRGICO

El éxito de una intervención intratorácica está condicionada a una exposición adecuada del área quirúrgica por lo que cada incisión debe ser planeada cuidadosamente para permitir un fácil acceso al campo operatorio.

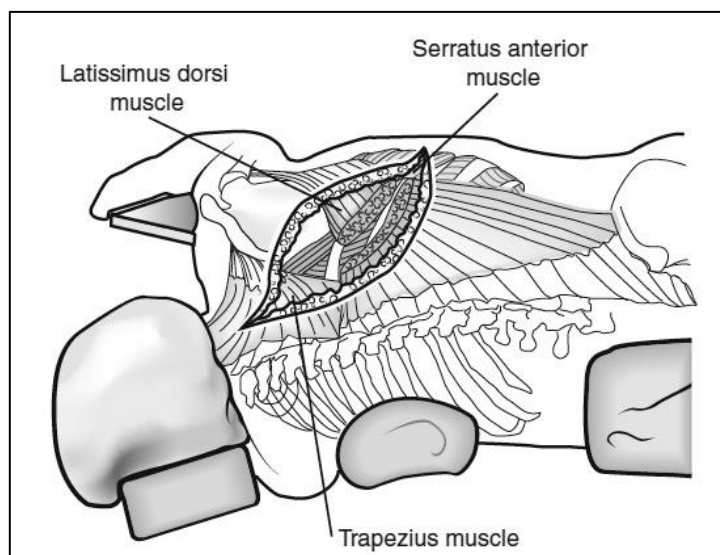


Figura 19. Toracotomía posterolateral con división del músculo dorsal ancho (83)

La toracotomía posterolateral es probablemente la incisión que se usa de forma más frecuente para realizar diferentes procesos quirúrgicos, ya que ofrece un excelente acceso al pulmón, hilio, mediastino medio y posterior, tráquea y esófago endotorácico. Así como, un control seguro de los vasos pulmonares durante su disección. Su principal desventaja es la gran cantidad de tejidos seccionados que confieren un importante dolor postoperatorio, que puede conllevar a una alteración de la función respiratoria.

Por este motivo se han diseñado diversos abordajes amiotómicos a la cavidad pleural, en los que se evitan la sección de músculos grandes, como la toracotomía posterior amiotómica o la toracotomía axilar. Esta última es además, la incisión utilizada para la lobectomía video asistida (VATS).

Para tener buen acceso al mediastino anterior, así como un acceso simultáneo a ambas cavidades pleurales, se puede practicar una esternotomía media, completa o parcial.

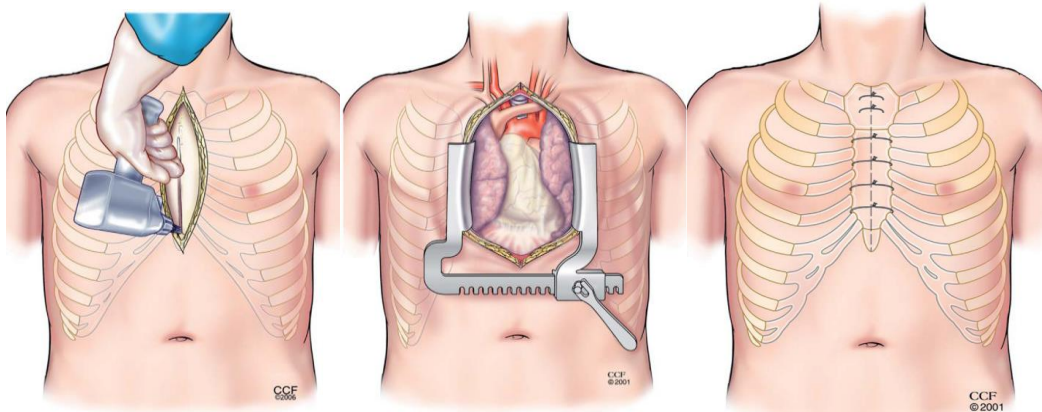


Figura 20. Esternotomía media- apertura y cierre (84)

También en cirugía torácica se utilizan incisiones cervicales, para acceder a la parte superior y media del mediastino o para procedimientos que comprenden la tráquea superior y otras estructuras en dicha localización.

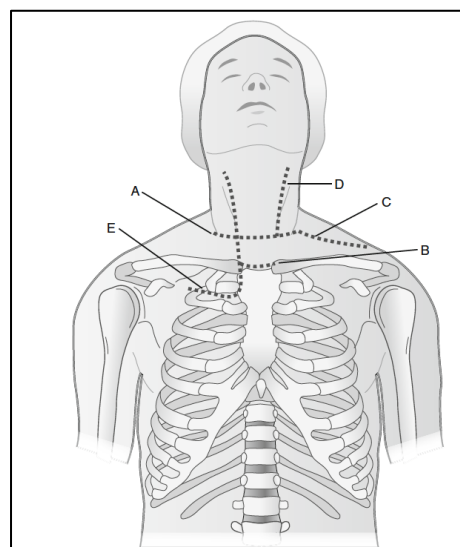


Figura 21. Incisiones cervicales más comunes: A. Transversal. B. Supra esternal. C. Supraclavicular. D. Oblicua. E. Anterior Transcervical (83)

Requiere una mención especial la **cirugía videotoracoscópica**. Cualquier tipo de resección pulmonar es factible mediante este abordaje. En el caso de una lobectomía VATS, el Dr. McKenna a quien se le atribuye el mérito de la primera serie con éxito de lobectomías con esta vía de abordaje (85), describe las distintas incisiones según la figura 25.

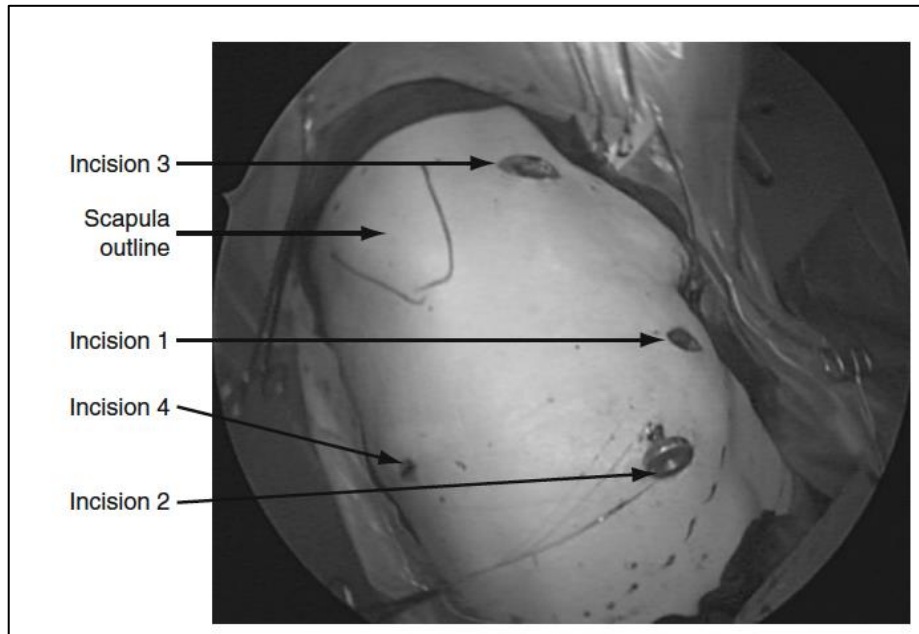


Figura 22. Incisiones para lobectomía VATS (83)

También pueden llevarse a cabo resecciones pulmonares simples o complejas mediante **técnica monoportal**. En 2013, González-Rivas D, presenta la primera serie de 102 lobectomías llevadas a cabo mediante esta técnica, con buenos resultados perioperatorios (86).

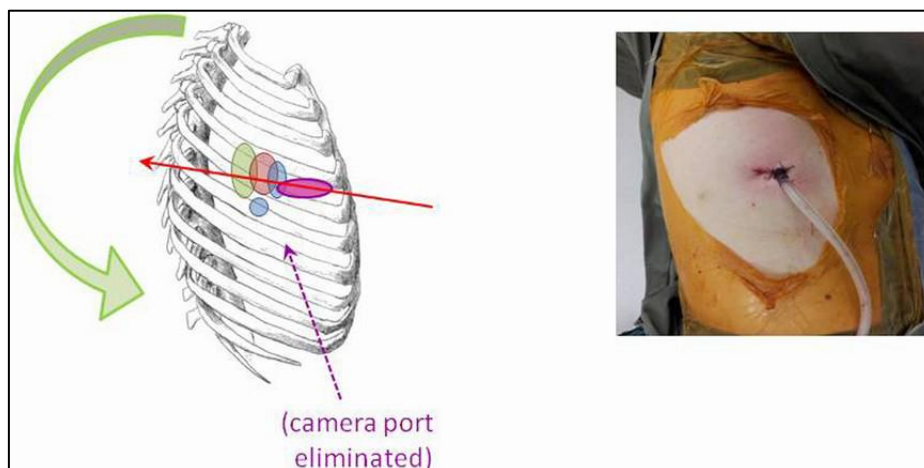


Figura 23. Incisiones en la cirugía monoportal (87)

En la tabla 18 se muestran los procedimientos más comunes realizados a través de las principales incisiones usadas en cirugía torácica.

Área anatómica	Tipo de incisión	Ejemplo de procedimiento
Incisiones cervicales	Supra esternal	Mediastinoscopia
	Cervical transversa	Tráquea o resecciones tiroideas
	Supraclavicular	Biopsia de los ganglios linfáticos
	Oblicua	Reconstrucción del esófago
Incisiones torácicas	Toracotomía: posterolateral, amiotómica, axilar, anterolateral	Resección pulmonar anatómica Resección pulmonar no anatómica Resección del nódulo pulmonar Resección/repación traqueal
	Mediastinotomía anterior	Biopsia de masa mediastínica
	Esternotomía media	Resección de tumores mediastínicos Resección/repación traqueal
	Incisión "Clamshell"	Trasplante de pulmón doble
Incisiones abdominales	Toracotomía axilar limitada	Primera resección de la costilla
	Incisión toracoabdominal	Ventana pericárdica Reparación diafragmática

Tabla 18. Procedimiento más comunes a través de las principales incisiones de Cirugía Torácica (83)

5.3.2. RESECCIÓN PULMONAR

El espectro de resecciones pulmonares varía desde la enucleación simple de un nódulo pulmonar benigno a la neumonectomía y la resección en bloque de pulmón con estructuras circundantes.

Debido a que la neumonectomía está asociada a una mayor morbilidad (especialmente en el caso de una neumonectomía derecha), la realización de esta técnica en lugar de una lobectomía o resección de manguito debe ser cuidadosamente sopesado por el cirujano en base a los hallazgos preoperatorios e intraoperatorios. La lobectomía, es el procedimiento que más se realiza para el

tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón. Para pacientes con reserva pulmonar limitada, edad avanzada y estadios precoces de cáncer de pulmón (T1N0), la segmentectomía y las resecciones menores en cuña, pueden tener un papel importante, así como en la cirugía de metástasis. La mortalidad en esta intervención es baja (alrededor del 1%) (83).

5.3.3. PATOLOGÍA QUIRÚRGICA DEL MEDIASTINO

La situación anatómica del mediastino, su contenido y la variedad de procesos que asientan en él, hacen que sus vías de abordaje sean también muy variables. Clásicamente la incisión más practicada ha sido la esternotomía, pero cada vez la videotoracosopia ha ido extendiendo sus indicaciones. Para el diagnóstico de adenomegalias mediastínicas (cáncer de pulmón, trastornos linfoproliferativos, tuberculosis o sarcoidosis entre otros), se utiliza la mediastinoscopia cervical.

La patología quirúrgica de mayor frecuencia afecta al timo: miastenia *gravis*, hipertrofia tímica o tumores tímicos. El timoma es el tumor más frecuente del mediastino anterior.

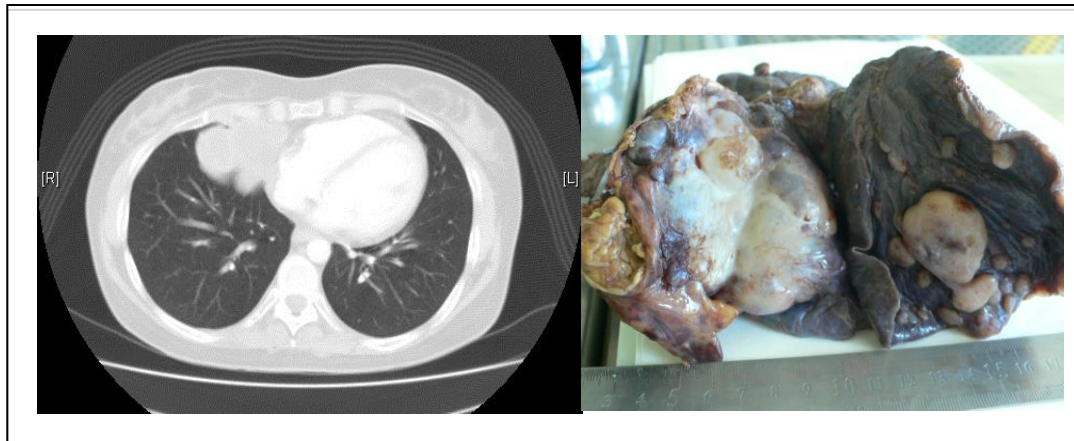


Figura 24. Timoma invasivo – pieza de neumonectomía con implantes en pericardio y en parénquima pulmonar. Hospital de La Princesa

5.3.4. PATOLOGÍA QUIRÚRGICA PLEURAL

La patología pleural cuyas afecciones principales ya se comentaron en la tabla 19, suelen solventarse de forma habitual con un drenaje torácico. Además, es frecuente la realización de una videotoroscopia para el diagnóstico de los derrames pleurales malignos, con toma de biopsias y pleurodesis. O en otras patologías, como en el tratamiento del empiema o del hemotórax que ofrece buenos resultados (88),(89).

Aunque las afecciones neoplásicas más frecuentes de la pleura están en relación con las metástasis, el tumor maligno pleural con entidad propia es el **mesotelioma**, el 80% de los casos tiene una relación causal con la exposición laboral a asbesto, con un gran periodo de latencia, es más frecuente en hombres y se estima una incidencia en Europa de 20 casos por millón/año (90).

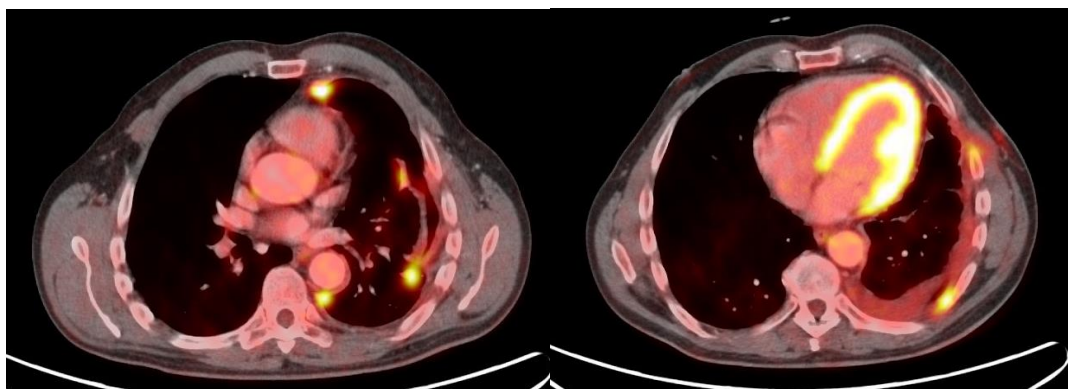


Figura 25. Imágenes de Mesotelioma pleural en PET TAC. Hospital de La Princesa

5.3.5. PATOLOGÍA QUIRÚRGICA DE LA PARED TORÁCICA

A menudo se pide a los cirujanos torácicos que evalúen a pacientes con neoplasias de la pared. Desde un punto de vista práctico, una resección amplia es el tratamiento preferido para la mayoría de estos tumores. Los tumores malignos primarios más comunes son el condrosarcoma, el sarcoma de Ewing, el liposarcoma, el histiocitoma fibroso maligno, osteosarcoma y rhabdomyosarcoma. Aunque son las metástasis de otros tumores o invasión por contigüidad del carcinoma broncogénico, las neoplasias más frecuentes en la pared.

Los tumores benignos más frecuentes son: condroma, desmoides, fibrosos, displasia y osteocondroma.

5.4. PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA EN CIRUGÍA TORÁCICA

A pesar de ser una entidad importante y que puede aumentar hasta ocho veces la mortalidad después de una resección pulmonar (91), la enfermedad tromboembólica es poco conocida en el contexto de la cirugía torácica y hay pocos autores que hayan estudiado este problema

Los pacientes intervenidos en cirugía torácica, sobre todo si se trata de una resección oncológica, suelen ser de alto riesgo para el desarrollo de enfermedad tromboembólica. Este riesgo fue evaluado en un estudio realizado sobre 232 enfermos con una resección pulmonar por cáncer. Se les estratificó el riesgo de tromboembolia según la escala de Caprini y se determinó la incidencia de ETV. De los 232, 97 se consideraron de alto riesgo y 119 de riesgo moderado. Globalmente se obtuvo una incidencia total del 5,2%, que además aumentaba en función del aumento del riesgo, hasta 10,3% en el grupo de alto riesgo. Se registraron más casos de EP que de TVP, concluyendo que si se obtiene una puntuación elevada, puede estar justificada una quimioprofilaxis prolongada para los pacientes después del alta hospitalaria (92).

En cuanto al abordaje quirúrgico, la incidencia de tromboembolismo pulmonar y trombosis venosa profunda tras una resección pulmonar mediante toracotomía varía del 3 al 18% en pacientes que no recibieron profilaxis, en función de si presentaban síntomas o fueron diagnosticados por diferentes pruebas complementarias (93). En los pacientes sometidos a mediastinoscopia o las resecciones pulmonares llevadas a cabo por VATS, mejora la morbilidad atribuible a la ETV (91). En un estudio de Reino Unido de 227 pacientes a los que se había realizado una lobectomía VATS, como tratamiento del carcinoma broncogénico se desarrollaron 2 embolismos pulmonares lo que supone una incidencia del 1,5% (94). Los datos del estudio aleatorizado del American College of Surgeons Oncology Group Z0030 sobre 964 pacientes comparando los resultados de la lobectomía VATS versus toracotomía, no hay una significación estadística en cuanto al desarrollo de EP (95).

El riesgo de tromboembolismo venoso se percibe como alto en pacientes con cáncer de pulmón. Sin embargo, los estudios existentes obtienen conclusiones y recomendaciones inconsistentes en términos de tromboprofilaxis. En un artículo publicado en 2014, se realizó una revisión sistemática incluyendo en total 19

estudios con un total de 10660 pacientes, sometidos a procedimientos quirúrgicos curativos potenciales para el cáncer de pulmón primario. El objetivo fue realizar una revisión sistemática del riesgo de tromboembolismo venoso perioperatorio y postoperatorio. Se encontró heterogeneidad marcada entre los aspectos metodológicos, características del paciente y hallazgos. El riesgo medio de TEV se estimó en 2,0% (rango, 0,2% -19%), con un período medio de observación de 16 meses (rango, 0,1-22). Además concluía que la evidencia para el uso de la tromboprolifaxis después de las operaciones de cáncer de pulmón es relativamente escasa y el uso se basa predominantemente en el consenso clínico.

En un trabajo nacional se ponía de manifiesto que el hecho de emplear protocolos de profilaxis antitrombótica disminuye notablemente las cifras de ETV. Gómez-Hernández M.T. et al, llevan a cabo un estudio descriptivo sobre 6004 pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas programadas y que recibieron profilaxis antitrombótica: HBPM desde el día preoperatorio y prolongándose dos semanas tras el alta en los pacientes sometidos a resección pulmonar mayor, deambulación precoz y medidas mecánicas entre otras. Se calculó una prevalencia de ETV de 0,18% (1,31% en pacientes neumonectomizados) (96). Se trata de un resultado bajo, atribuible al empleo de protocolos de profilaxis antitrombótica. En pacientes sometidos a una neumonectomía el riesgo no es despreciable. Sin embargo, Agzarian J. et al refieren que a pesar de la adherencia a las pautas de profilaxis estándar en hospitales, la embolia de pulmón y la trombosis en MMII son frecuentes. En 157 pacientes, con una resección pulmonar oncológica y profilaxis con HBPM, obtienen una prevalencia de ETV del 12,1%, con significativa morbilidad y mortalidad asociada (97).

En otras neoplasias torácicas, tampoco hay datos concluyentes por la escasez de los estudios. Sí se ha descrito que el mesotelioma pleural maligno (MPM) aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos. Con una incidencia mayor que en otros pacientes con cáncer, de hasta el 27,7% (98). Koksall D. et al, determinan en este tipo de neoplasias una tasa de ETV del 7,9% y no correlacionan el desarrollo de ésta, con la presencia de trombocitosis, estadio de la enfermedad o la histopatología tumoral (99).

En otra serie con una muestra menor se determina que la anticoagulación con warfarina después de la neumonectomía extrapleural como parte del

tratamiento trimodal, es factible, segura, y está asociada con una reducción significativa de las complicaciones de la TEV, en comparación con la profilaxis con HBPM (100).

En cuanto a la incidencia de enfermedad tromboembólica y tumores mediastínicos, se ha descrito un episodio de trombosis tres meses después la resección de un Timoma tipo AB (101).

Tampoco se ha analizado la tasa de tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a tratamiento multimodal para las neoplasias pulmonares y su impacto en el resultado postoperatorio. En un estudio retrospectivo llevado a cabo sobre 186 pacientes se comprobó que el riesgo de complicaciones postoperatorias y la mortalidad, no aumentaba en pacientes sometidos a cirugía a pesar de un diagnóstico preoperatorio de tromboembolismo venoso. El riesgo de embolia pulmonar postoperatoria fue mayor en los pacientes operados sin inserción de un filtro de vena cava inferior ($p = 0,047$). La supervivencia global fue similar entre los pacientes con o sin complicaciones tromboembólicas venosas (102).

5.5. PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA EN CIRUGÍA TORÁCICA

Según las recomendaciones de la 9ª edición del *American College of Chest Physicians* (ACCP) (66):

La mayoría de los pacientes sometidos a cirugía torácica son de riesgo moderado o alto. (ver tabla 13)

- Para los pacientes con **riesgo moderado** de ETV (puntuación de Caprini entre 1 y 2) sin riesgo elevado de complicaciones hemorrágicas, se recomienda utilizar HBPM (grado 2B), HNF (grado 2B) o profilaxis mecánica, con un uso optimizado de la CNI (grado 2C) sobre la no utilización de profilaxis.

- Para los pacientes sometidos a cirugía torácica con **alto riesgo trombótico** (puntuación de Caprini >5) y sin elevado riesgo hemorrágico, se recomienda utilizar HNF (grado 1B) o HBPM (grado 1B). Además, se sugiere añadir las MCE o CNI a la profilaxis farmacológica (grado 2C).

En el caso de los pacientes oncológicos la revisión del 2013 de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) (73) para la profilaxis de la ETV en pacientes oncológicos, determina que en pacientes sometidos a cirugía mayor por cáncer debería prolongarse al menos de 7 a 10 días, y se debería valorar extender la profilaxis con HBPM hasta 4 semanas desde la intervención en los siguientes casos:

- Pacientes con movilidad limitada.
- Pacientes obesos.
- Historia de ETV previa.
- Pacientes con varios factores de riesgo.

Las recomendaciones específicas sobre qué HBPM utilizar, a qué dosis y durante cuánto tiempo, no se establecen y se extrapolan al algoritmo de cirugía general ya descrito en la figura 16. De forma general en el caso de los pacientes operados por cáncer, las opciones para la profilaxis de HBPM incluyen dalteparina, enoxaparina y tinzaparina. Sin poder recomendar ningún agente sobre otro, pero en el contexto de insuficiencia renal, se prefiere la tinzaparina (103).

A nivel nacional, la AEC (Asociación Española de Cirujanos) en su Guía de Prevención de la Enfermedad Tromboembólica Venosa describe un apartado especial basándose en las recomendaciones de la ACCP comentada anteriormente. En la normativa SEPAR (Sociedad Española de Patología

Respiratoria) – Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa (55), se establece el riesgo de tromboembolismo en función de la edad y la severidad de la cirugía, haciendo mención a los procesos de cirugía general, vascular, ginecológica, urológica, laparoscópica, ortopédica y neurocirugía, pero no a cirugía torácica. Recientemente la SECT (Sociedad Española de Cirugía Torácica) en su página web ha publicado un trabajo, para establecer recomendaciones de prevención de la ETV, basadas en la escasa evidencia científica existente en pacientes sometidos a Cirugía Torácica.

II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La tromboprofilaxis domiciliaria con HBPM de administración subcutánea en pacientes sometidos a un procedimiento de cirugía torácica de forma programada, previene el desarrollo de ETV durante el período perioperatorio.

2. OBJETIVOS

1. Determinar la eficacia de la tromboprofilaxis domiciliaria con HBPM como método preventivo de desarrollar ETV en pacientes intervenidos de Cirugía Torácica.
2. Estratificar el riesgo de ETV según la comorbilidad de los pacientes, las características de la cirugía y del postoperatorio.
3. Determinar la seguridad de la administración de HBPM.
4. Establecer la utilidad de la determinación de D-Dímero sérico y la Ecografía Doppler de miembros inferiores, como método de diagnóstico precoz de ETV.

III. PACIENTES Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio de cohortes, formado por el grupo expuesto o de estudio prospectivo y el grupo no expuesto o de control histórico.

1.1. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se incluyeron a los pacientes sometidos a un procedimiento quirúrgico de forma programada con anestesia general por patología quirúrgica torácica desde marzo de 2011 a marzo de 2013 y que recibieron profilaxis antitrombótica con HBPM en su domicilio. La muestra se completó con las historias clínicas de todos los pacientes operados de forma programada con anestesia general por lesión torácica en 2009. Periodo correspondiente al último año en el que no se prescribió profilaxis antitrombótica al alta hospitalaria.

La profilaxis antitrombótica domiciliaria se inicia tras revisión interna del Servicio de Cirugía Torácica, de acuerdo a las recomendaciones realizadas en 2008 por el American College of Chest Physicians (ACCP) y National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

Todos los pacientes fueron tratados en el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario de La Princesa. Este centro hospitalario se encuentra en Madrid, entre las calles Diego de León, Conde de Peñalver, General Díaz Porlier y Maldonado. Según su última memoria publicada (2013), tiene una población asignada de 310464 pacientes, aunque estas cifras se amplían hasta 750000 habitantes, en el caso de las afecciones sujetas a estudio. Debido a que en el Servicio involucrado se atiende además, a pacientes que provienen del Hospital Príncipe de Asturias, ubicado en el municipio de Alcalá de Henares (Madrid).

1.1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Grupo de estudio o expuesto

- a) Pacientes mayores de 18 años.
- b) Pacientes sometidos a un procedimiento quirúrgico de Cirugía Torácica de forma programada desde marzo de 2011 a marzo de 2013, con anestesia general.
- c) Afecciones de etiología benigna y maligna.
- d) Procedimientos quirúrgicos que incluyen resecciones mayores y menores, así como, una vía de abordaje mínimamente invasiva o técnica abierta convencional.
- e) Pacientes que han recibido profilaxis antitrombótica con HBPM (Enoxaparina) en dosis de 40mg/24horas, iniciándose 24 horas después de la intervención quirúrgica y hasta completar 3 semanas de tratamiento domiciliario.
- f) Pacientes que en los que se realizó una determinación de D-Dímero sérico y una exploración de miembros inferiores con Ecografía Doppler a las tres semanas del alta hospitalaria.

Grupo control o no expuesto

- a) Pacientes mayores de 18 años.
- b) Pacientes sometidos a un procedimiento quirúrgico de Cirugía Torácica de forma programada durante el año 2009, con anestesia general.
- c) Afecciones de etiología benigna y maligna.
- d) Procedimientos quirúrgicos que incluyen resecciones mayores y menores, así como, una vía de abordaje mínimamente invasiva o técnica abierta convencional.
- e) Pacientes que han recibido profilaxis antitrombótica con enoxaparina en dosis de 40mg/24horas, iniciándose 24 horas después de la intervención quirúrgica y sin continuar dicha profilaxis al alta hospitalaria.
- f) Pacientes con historia clínica completa recogida.

1.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- a) Se excluyen a los pacientes con diagnóstico de neumotórax que precisan intervención quirúrgica para resección de bullas, con diagnóstico de hiperhidrosis que requieren de una simpatectomía, así como aquellos pacientes con defectos pared, como pectus carinatum y excavatum. Debido a que por edad y comorbilidad no presentarían características semejantes al resto de la muestra.
- b) Pacientes con tratamiento anticoagulante.
- c) Pacientes que precisan una intervención quirúrgica urgente.
- d) Pacientes que permanecieron ingresados más de un día, antes de la cirugía.
- e) Pacientes con antecedentes personales de evento tromboembólico.
- f) Aquellos que no cumplan los criterios de inclusión.

2. DEFINICIÓN DE CASO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA (ETV)

Tanto en el grupo expuesto o de estudio prospectivo y en el grupo no expuesto o de control histórico, se ha de tener confirmación diagnóstica clínica, analítica y/o de imagen para establecer el diagnóstico de ETV (TVP y/o TEP).

- La confirmación clínica vendrá determinada por la exploración física compatible: edema, inflamación, signo de *Homans*, enrojecimiento miembros inferiores, insuficiencia respiratoria no achacable a otras causas.
- La confirmación analítica se determinará por el nivel sérico de D-Dímero > 0,5 mg/l.
- La confirmación radiológica vendrá determinada por la realización de un Eco-Doppler de miembros inferiores, angioTC, o gammagrafía.
- La única diferencia entre ellos en cuanto al diagnóstico es la variable de trombosis venosa subclínica, ya que en el grupo prospectivo con exposición a la heparina de bajo peso molecular, se realizará Eco-Doppler de miembros inferiores y determinación de D-Dímero como métodos de detección precoz.

3. VARIABLES DEL ESTUDIO

Se recogieron las siguientes variables (Anexo 1 - Hoja de recogida de datos).

3.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y ANTECEDENTES PERSONALES

- Sexo.
- Edad.
- Peso, Índice de Masa Corporal (IMC) (Kg/m²).
- Hábitos tóxicos:
Tabaquismo y hábito enólico.
- Enfermedades de riesgo cardiovascular:
HTA, DM, DL.
- Antecedentes de otras enfermedades cardiovasculares:
Cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, valvulopatía cardíaca, insuficiencia venosa, claudicación intermitente, ACVA (accidente cerebrovascular agudo).
- Enfermedades neumológicas:
EPOC, ASMA.
- Enfermedad renal crónica:
Cualquier daño renal o presencia de un filtrado glomerular de <60ml durante tres o más meses.
- Hepatopatía:
Trastornos hepáticos de etiología y gravedad diversa que se caractericen por provocar inflamación y/o necrosis, como hepatopatía por alcohol o VHC.
- Enfermedad neoplásica previa y tipo de neoplasia previa.
- Terapia neoadyuvante.
- Antiagregación y tipo.

3.2. VARIABLES PREOPERATORIAS

- Localización de la lesión:
 - Lesión pulmonar: lóbulo superior izquierdo (LSI), lóbulo inferior izquierdo (LII), hilio izquierdo, lóbulo superior derecho (LSD), lóbulo medio (LM), lóbulo inferior derecho (LID), hilio derecho.
 - Lesión mediastínica: mediastino anterior, medio y posterior.
 - Lesión pleural: pleura izquierda, pleura derecha.
 - Lesión pared torácica: pared torácica izquierda, pared torácica derecha.
- Diagnóstico patológico:
 - Neoplasia:
 - Neoplasia primaria: tipo de neoplasia primaria y estadio de carcinoma broncogénico.
 - Metástasis: tipo de metástasis.
 - Lesión benigna: tipo de lesión benigna.
- Neoadyuvancia:

Último ciclo de quimioterapia en los dos meses previos a la intervención quirúrgica.
- Pruebas de función respiratoria:

Capacidad vital forzada (FVC), volumen espirado máximo en el primer segundo (FEV₁), capacidad de difusión ajustada a volumen alveolar (DLCO/VA) y máximo consumo de oxígeno.
- Analítica preoperatoria:

Actividad de protrombina, tiempo de cefalina e INR.

3.3. VARIABLES INTRAOPERATORIAS

- Fecha de la cirugía.
- Vía de abordaje:
 - Mínima invasión: VATS, Minitoracotomía + toracoscopia.
 - Técnica abierta convencional: toracotomía posterolateral, esternotomía, otras.
- Tipo de resección:
 - Mayor: neumonectomía, bilobectomía, lobectomía, timectomía, desbridamiento y decorticación.
 - Menor: segmentectomía, resección atípica o cuña, biopsia, tumorectomía.
- Número de drenajes.
- Duración de la intervención:
Tiempo quirúrgico en minutos.

3.4. VARIABLES DEL POSTOPERATORIO

- Estancia media hospitalaria:

Días de hospitalización desde la intervención quirúrgica hasta el alta hospitalaria, medida en días.

- Adyuvancia:

Tratamiento quimioterápico durante el tiempo de estudio.

- Complicaciones postoperatorias:

Las complicaciones quirúrgicas se definen como alteraciones locales o a distancia, que pueden presentarse directa o indirectamente relacionadas con el proceso quirúrgico realizado.

- **Complicaciones respiratorias:**

- Atelectasia:

Pérdida de volumen pulmonar por obstrucción bronquial. Puede variar ampliamente en extensión. El diagnóstico se lleva a cabo a través de una radiografía simple de tórax, en la que se aprecia el aumento de densidad con pérdida de volumen del parénquima pulmonar.

- Neumonía/Sobreinfección respiratoria:

Los criterios a tener en cuenta para su diagnóstico son: presencia de un infiltrado de nueva aparición en la radiografía de tórax, fiebre, secreciones traqueobronquiales purulentas y leucocitosis.

- SDRA:

Manifestación pulmonar de una alteración sistémica, que provoca un aumento de la permeabilidad capilar pulmonar por lesión endotelial difusa, con afectación extensa de la superficie de intercambio gaseoso, dando lugar a la aparición de hipoxemia refractaria al tratamiento con oxígeno. Se diagnostica según los criterios del Consenso Euro-Americano de 1994:

- Insuficiencia respiratoria de inicio agudo.
- Cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mmHg.
- Infiltrado radiológicos bilaterales.
- Presión capilar pulmonar (PCP) < 18 mmHg

- Insuficiencia respiratoria:
Concepto gasométrico definido como PaO_2 inferior a 60 mmHg, respirando aire ambiente a nivel del mar, y se produce cuando el pulmón es incapaz de oxigenar correctamente la sangre.
- Hemorragia postoperatoria/hemotórax:
Débito hemático por el drenaje pleural >200 ml/h durante 4 horas consecutivas, así como la ocupación masiva de la cavidad pleural y desplazamiento del mediastino. Analíticamente se aprecia disminución del hematocrito y de la hemoglobina, requiere intervención quirúrgica para solventarlo.
- Fuga aérea persistente (FAP):
Consiste en la salida de aire a través del sello de agua. Se considera persistente a aquella que se prolonga más días de los establecidos para la estancia media, entre 5 y 7 días.
- Cámara residual/Neumotórax:
Cámara aérea y/o líquida que persiste más de 5-7 días tras la resección pulmonar. En la radiografía se puede apreciar cámara aérea o ésta rellena de líquido. Se debe a la dificultad del pulmón restante para ocupar completamente el espacio pleural, así como la incapacidad el hemitórax de reducir su tamaño.
En el caso del neumotórax, hay presencia de aire en la cavidad pleural en el caso de obstrucción del drenaje pleural o tras la retirada de éste, debido fuga aérea parenquimatosa.
- Derrame pleural:
Presencia de derrame pleural residual tras la retirada del drenaje pleural. Incluyendo en esta variable cualquier etiología de derrame.

- Fístula broncopleurale (FBP):

Comunicación anormal y permanente entre la vía aérea (bronquio principal, lobar o segmentario) y el espacio pleural, con fuga de aire hacia ésta. El diagnóstico definitivo viene dado por la fibrobroncoscopia.

- **Complicaciones cardiológicas:**

- Fibrilación auricular:

Puede manifestarse de forma variable, en función además de la edad del paciente, con clínica de mareo, disnea, hipotensión, síncope y/o palpitaciones. Electrocardiográficamente se caracteriza por una actividad auricular muy rápida y desorganizada con ausencia de onda P.

- Síndrome coronario agudo:

Para su diagnóstico se necesita un aumento de los marcadores de isquemia miocárdica (troponina CPK-MB) asociado a alguno de estos factores: dolor de características isquémicas, onda Q en el electrocardiograma (EKG), cambios en el segmento ST del EKG.

- **Complicaciones neurológicas:**

- Síndrome confusional agudo:

Se registra como síndrome confusional agudo a un cuadro clínico de inicio brusco, caracterizado por la aparición fluctuante y concurrente de: alteración del nivel de conciencia, afectación global de las funciones cognitivas, alteraciones de la atención-concentración con desorientación, exaltación o inhibición psicomotriz que puede llegar al estupor o a la agitación y alteración del ritmo vigilia-sueño.

- Parestesias:

Sensación de hormigueo, adormecimiento o quemadura que se suele sentir en las manos, brazos, piernas o pies.

- **Complicaciones digestivas:**

- Obstrucción intestinal:

Interrupción mecánica o funcional del intestino que impide el tránsito normal. Además del diagnóstico clínico se puede ver en la radiografía dilatación de asas, niveles hidroaéreos y ausencia de gas distal. En la analítica se reflejan alteraciones hidroelectrolíticas y leucocitosis.

- **Complicaciones nefrourológicas:**

- Fracaso renal agudo: Alteración de la creatinina y disminución de la diuresis, a partir de los siguientes valores analíticos Creatinina \geq 1.5 y filtrado glomerular $< 25\%$: < 0.5 ml/kg/h x 6 horas.

- Infección tracto urinario (ITU):

Infección del tracto urinario, manifestado por síndrome miccional y constatado con un sistemático de orina y un cultivo compatible con la infección.

- Retención aguda de orina (RAO):

Imposibilitada la micción espontánea. Que requiere sondaje vesical y valoración por Servicio de Urología.

- **Complicaciones quirúrgicas precoces y tardías (durante el ingreso hospitalario o al alta):**

- Mal control de dolor:

En escala de EVA mayor o igual a 8 mantenida, a pesar del tratamiento con la analgesia convencional, una vez retirado el catéter epidural, precisando evaluación por parte de la Unidad del Dolor.

- Reintervención quirúrgica:

En el postoperatorio inmediato con el objetivo de solventar la complicación pleuropulmonar subyacente.

- Transfusión de hemoderivados:

Hemoglobina inferior a 8 g/dl, con repercusión clínica

- Infección de herida quirúrgica:

Infección de la herida que precisa de antibioterapia y/o apertura por planos con curas en el Centro de Salud y revisiones en las Consultas externas de Cirugía Torácica, sin compromiso de la cavidad pleural.

- **Mortalidad perioperatoria:** Fallecimiento del paciente durante el estudio.

3.5. VARIABLES RELACIONADAS CON LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

- Administración de profilaxis antitrombótica con heparina de bajo peso molecular domiciliaria:
Hasta completar tres semanas de tratamiento con Enoxaparina 40mg/24 horas. Ajustado al peso del paciente y su función renal.
- Complicaciones de la profilaxis:
Hematoma local, reacción alérgica
- Determinación de D-DÍMERO sérico:
En la analítica de sangre que se solicita para la revisión de las consultas externas de Cirugía Torácica, tres semanas después del alta hospitalaria.
- Realización de ECO DOPPLER de miembros inferiores:
Prueba solicitada a las tres semanas después del alta hospitalaria, para determinar la existencia de trombosis venosa subclínica. Como confirmación diagnóstica en aquellos pacientes con exploración compatible con trombosis venosa profunda.
- Diagnóstico de trombosis venosa profunda:
Constatado con la falta de compresibilidad venosa en la ecografía- eco Doppler de miembros inferiores.
- Diagnóstico de tromboembolismo pulmonar:
Constatado con angio TAC torácico o gammagrafía.

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables descritas en el apartado anterior (demográficas y antecedentes personales, preoperatorias, intraoperatorias, del postoperatorio y las relacionadas con la enfermedad tromboembólica) fueron introducidas en una base de datos y se realizó el análisis de las mismas con el programa de datos estadístico SPSS 20ª ed.®.

4.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Las variables cuantitativas que seguían una distribución normal fueron definidas por media, desviación típica e intervalo de valores. En aquellas variables que no seguían una distribución gaussiana se utilizó la mediana en lugar de la media como medida de tendencia central. Las variables cualitativas fueron definidas por el número de casos y el porcentaje.

4.2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA

La comparación de variables cuantitativas con cualitativas se realizó mediante el método t de Student para muestras independientes (comparación de 2 medias) cuando las variables cuantitativas seguían una distribución normal. Cuando las variables cuantitativas no seguían una distribución gaussiana, se empleó el test de Mann-Whitney para comparar 2 medias.

En el caso de comparar 2 variables discretas, se utilizó el test de χ^2 . Cuando el valor esperado fue menor de 5 en alguna de las casillas de la tabla de contingencia, fue necesario utilizar el test exacto de Fisher. La magnitud de la asociación se estimó mediante la *Odds Ratio*.

El análisis de 2 variables cuantitativas normales, se llevó a cabo mediante el método de comparación de Pearson, mientras que cuando alguna de las 2 variables, o las 2, no seguían una distribución gaussiana, se utilizó el test de Spearman.

Se aplicó la técnica de regresión logística multivariable para estimar la probabilidad de que un paciente padezca ETV en función de variables dicotómicas y continuas, que estuvieron relacionadas en el análisis bivalente. La opción para estimar el modelo ha sido “hacia adelante” según el criterio de Wald.

Se consideraron como significativos valores de $P < 0,05$. Con un intervalo de confianza del 95%.

5. ASPECTOS ÉTICO-LEGALES

Este estudio respeta las normas éticas y legales aplicables a este tipo de estudios y sigue las normas de buena práctica clínica en su realización según la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica.

Todos los hallazgos obtenidos en esta investigación se mantendrán confidenciales garantizando el cumplimiento de los principios establecidos en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, de 13 de diciembre y facilitando el ejercicio de los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición. Los sujetos del estudio se identificaron sólo con sus iniciales y el número de sujeto en el estudio. En caso de publicación de los resultados de este trabajo, no se revelará la identidad de los pacientes.

Este análisis no implica ningún riesgo para el paciente, ni la realización de pruebas invasivas al margen de las habituales realizadas en el curso del preoperatorio y/o postoperatorio. A todos los pacientes que formaron parte del grupo prospectivo se les informó de forma verbal de la opción de realizarse una prueba ECO Doppler de miembros inferiores, el mismo día de su revisión en Consultas Externas de Cirugía Torácica.

IV. RESULTADOS

1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA POBLACIÓN

La muestra la conforman 250 pacientes. Distribuidos en un grupo prospectivo de 125 casos recogidos desde marzo de 2011 a marzo de 2013 que habían recibido profilaxis antitrombótica en su domicilio y 125 pacientes que formaban parte del grupo control, aquellos operados en el último año de profilaxis antitrombótica solamente a nivel hospitalario. Todos los pacientes cumplían los criterios de inclusión.

En el gráfico 1 y gráfico 2, se representan las principales características epidemiológicas de la población a estudio.

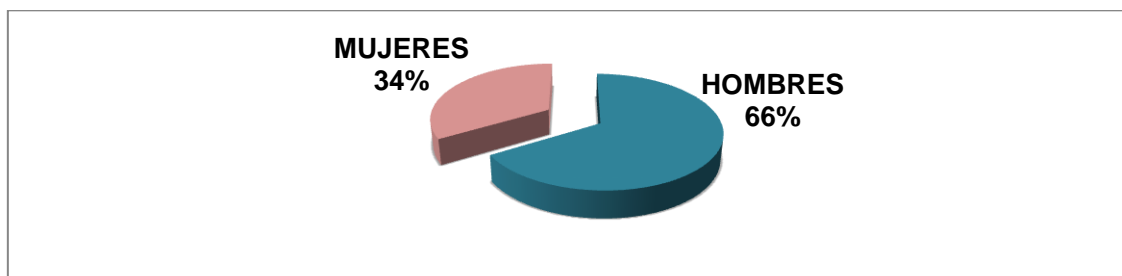


Gráfico 1. Distribución de la muestra por sexos.

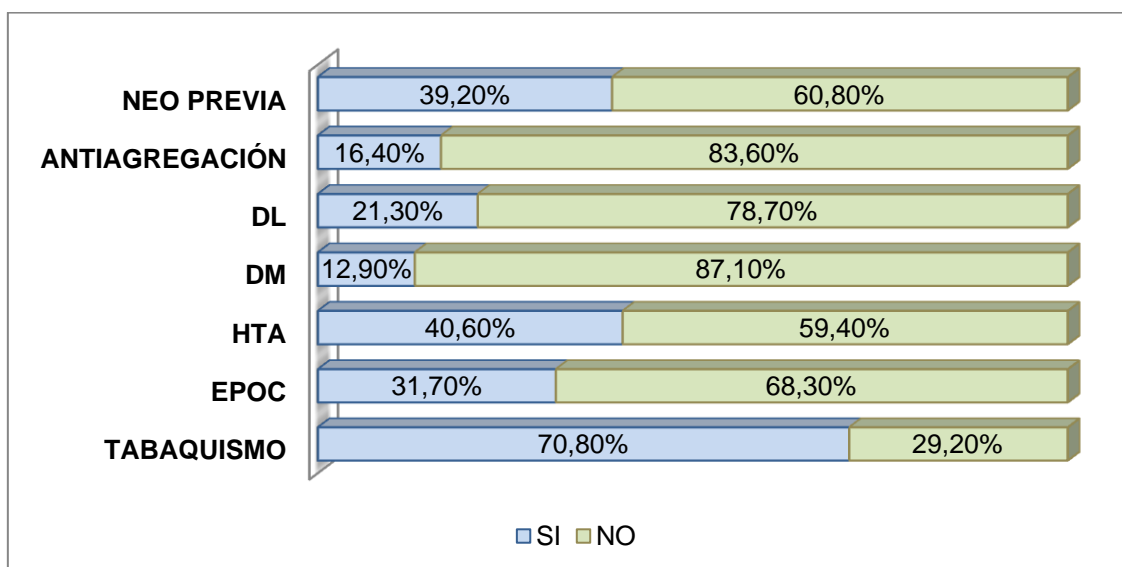


Gráfico 2. Distribución de las comorbilidades en la muestra.

NEO: Neoplasia; DL: Dislipemia; DM: Diabetes Mellitus; HTA: Hipertensión Arterial; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

2. ANÁLISIS EN FUNCIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN DE PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA DOMICILIARIA

2.1. ANTECEDENTES PERSONALES

		PROFILAXIS CON HEPARINA DOMICILIARIA								
		SI			NO			TOTAL		
		n	%	Media ± DS	n	%	Media ± DS	n	%	Media ± DS
SEXO (p=1,000)	varón	83	66,4%		83	66,4%		166	66,4%	
	mujer	42	33,6%		42	33,6%		84	33,6%	
EDAD (años) (p=0,131)				62,5±12,5			61,8±12,5			62,1±12,5
IMC (p=0,704)				26,8±4,2			26,4±4,2			26,6±4,2
TABAQUISMO p=0,008	SI	98	78,4%		79	63,2%		177		
	NO	27	21,6%		46	36,8%		73	29,2%	
ALCOHOL (p=0,704)	SI	9	7,2%		8	6,4%		17	6,8%	
	NO	116	92,8%		117	93,6%		233	93,2%	
EPOC (p=0,205)	SI	45	36%		35	28%		80	31,7%	
	NO	80	64,5%		90	72%		170	68,3%	
ASMA (p=0,798)	SI	11	8,8%		9	7,2%		20	8%	
	NO	114	91,9%		116	92,8%		230	92,4%	
HTA (p=0,226)	SI	56	45,1%		46	36,8%		102	40,9%	
	NO	69	55,6%		79	63,2%		148	59,4%	
DM (p=0,124)	SI	20	16,1%		12	9,6%		32	12,9%	
	NO	105	84,5%		113	90,4%		218	87,8%	
DISLIPEMIA (p=0,265)	SI	30	24,2%		23	18,4%		53	21,3%	
	NO	95	76,6%		102	81,6%		197	79,1%	
OTRAS ENF. CCV (p=0,390)	SI	27	21,8%		22	103		49	19,7%	
	NO	98	79,1%		103	82,4		201	80,8%	
ENFERMEDAD RENAL (p=0,606)	SI	7	5,6%		9	7,2%		16	6,4%	
	NO	118	94,4%		116	92,8%		234	93,6%	
HEPATOPATÍA (p=0,606)	SI	7	5,6%		9	7,2%		16	6,4%	
	NO	118	94,4%		116	92,8%		234	93,6%	
ANTIAGREGACIÓN (p=0,394)	SI	23	18,4%		18	14,4%		41	16,4%	
	NO	102	81,6%		107	85,6%		209	83,6%	
NEOPLASIA PREVIA (p=0,605)	SI	47	37,6%		51	40,8%		98	39,2%	
	NO	78	62,4%		74	59,2%		152	60,8%	

Tabla 19. Distribución de antecedentes personales por grupo de profilaxis.

En los dos grupos se registraron 83 varones y 42 mujeres. La edad media en los dos grupos fue $62,5 \pm 12,5$ y $61,8 \pm 12,5$ años respectivamente y el IMC medio fue de $26,6 \text{ kg/m}^2 \pm 4,2$. Todos los antecedentes personales, como se muestra en la tabla 19 presentaron una distribución homogénea en función de los grupos de profilaxis antitrombótica, excepto el hábito tabáquico con una mayor presencia en el grupo de pacientes que recibió al alta heparina de bajo peso molecular: 78,4% frente a 63,2%.

El 39,2% del total habían presentado una neoplasia previa. Siendo las más frecuentes en ambos grupos el adenocarcinoma colorrectal con 20 casos (9 en el grupo expuesto y 11 en el no expuesto), los tumores de cabeza y cuello 13 casos en total (4 y 10 respectivamente), 10 con un carcinoma urotelial previo (11 y 5 en cada grupo). Así como, un grupo de 14 pacientes que habían desarrollado más de una neoplasia.

En el siguiente gráfico se muestra la distribución:

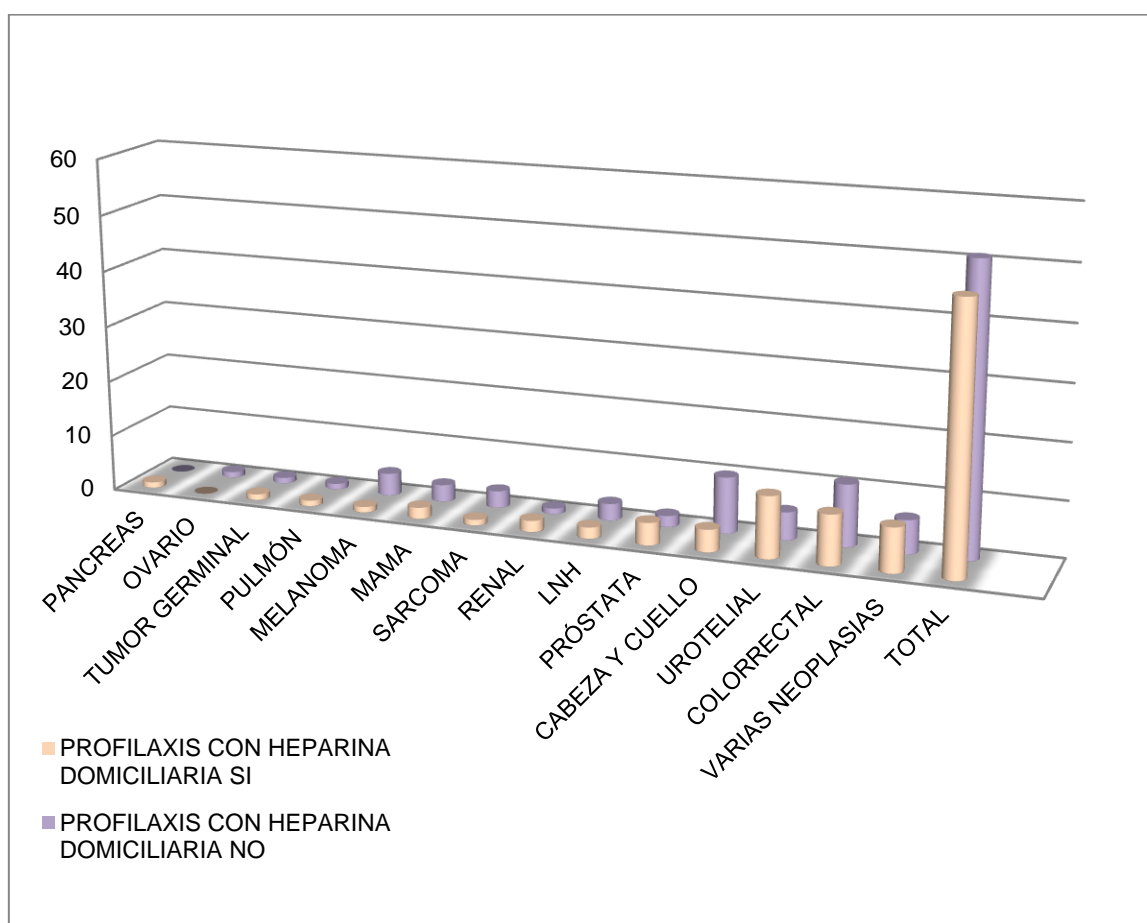


Gráfico 3. Distribución según el origen de la neoplasia previa por grupo de profilaxis.

2.2. VARIABLES PREOPERATORIAS

2.2.1. Localización de la lesión

Ambos grupos se distribuyen de forma homogénea en cuanto a la localización de la lesión. El 88% de la muestra presentó una afección pulmonar (89,6% en el grupo con profilaxis domiciliaria y 85,6% en el grupo sin profilaxis domiciliaria). Dentro de la afectación en el pulmón, la localización es mayor en ambos lóbulos superiores, derecho e izquierdo.

El 8% del global albergó una lesión en el mediastino (8 casos en el grupo expuesto y 12 en el no expuesto), siendo la localización mayoritaria en el mediastino anterior, con sólo un caso en cada grupo en mediastino posterior.

Tanto la lesión pleural, como la lesión de pared representan un pequeño porcentaje 2,4% y 2,0% del total.

		PROFILAXIS CON HEPARINA DOMICILIARIA					
		SI		NO		TOTAL	
		n	%	n	%	n	%
LESIÓN PULMONAR (p=0,203)	LSD	29	23,4%	25	20%	54	21,6%
	LM	2	1,6%	10	8,0%	12	4,8%
	LID	25	20%	24	19,2%	49	19,6%
	LM+LID	0	0%	3	2,4%	3	2,4%
	LSI	34	27,4%	22	17,6%	56	22,4%
	LII	14	11,3%	19	15,2%	33	13,3%
	HILIO_D	4	3,2%	4	3,2%	8	3,2%
	HILIO_I	2	1,6%	0	0%	2	0,8%
	TOTAL	112	89,6%	107	85,6%	219	88,1%
LESIÓN MEDIASTINO (p=0,352)	ANT.	7	5,6%	11	8,8%	18	7,2%
	POST.	1	0,8%	1	0,8%	2	0,8%
	TOTAL	8	6,4%	12	9,6%	20	8,0%
LESIÓN PLEURAL (p=0,735)	DCHA	1	0,8%	4	3,2%	5	2,0%
	IZDA	1	0,8%	0	0,0%	1	0,4%
	TOTAL	2	1,6%	4	3,2%	6	2,4%
LESIÓN DE PARED (p=1,000)	DCHA	2	1,6%	1	0,8%	3	1,2%
	IZDA	1	0,8%	1	0,8%	2	0,8%
	TOTAL	3	2,4%	2	1,6%	5	2,0%

Tabla 20. Distribución de la localización de la lesión por grupo de profilaxis.

2.2.2. Diagnóstico patológico y neoadyuvancia

En función del diagnóstico patológico, sólo el 23,6% de los pacientes se operaron por una lesión benigna, porque mayoritariamente, el 75,2%, la lesión resecada correspondía a una neoplasia. En esta variable se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que recibió profilaxis al alta y el grupo que no. De las 188 neoplasias sólo 44 correspondían a una metástasis (23 y 21 en cada grupo). La mayoría fueron un tumor primario y en un estadio temprano, como puede verse en la tabla adjunta.

		PROFILAXIS CON HEPARINA DOMICILIARIA					
		SI		NO		TOTAL	
		n	%	n	%	n	%
NEOPLASIA $p=0,020$	Ca. Broncogénico	77	62,1%	67	53,6%	144	57,8%
	METÁSTASIS	23	18,5%	21	16,8%	44	17,7%
	TOTAL	100	80,6%	88	70,4%	188	75,2%
ESTADIO CA. BRONCOGÉNICO $(p=0,053)$	IA	23	18,4%	16	12,8%	39	15,6%
	IB	21	16,8%	20	16%	41	16,4%
	IIA	11	8,8%	7	5,6%	18	7,2%
	IIB	7	5,6%	6	4,8%	13	5,2%
	IIIA	7	5,6%	7	5,6%	14	5,6%
	IIIB	1	0,8%	0	0,0%	1	0,4%
	IV	5	4%	2	1,6%	7	2,8%
NEOADYUVANCIA $(p=0,495)$	SI	12	9,6%	9	7,2%	21	8,4%
	NO	113	90,4%	116	92,8%	229	91,6%
LESIÓN BENIGNA $(p=0,076)$		22	18,4%	36	28,8%	59	23,6%

Tabla 21. Distribución del diagnóstico patológico y de neoadyuvancia por grupo de profilaxis.

En el caso de las neoplasias primarias, el diagnóstico principal fue carcinoma broncogénico y dentro de éste, adenocarcinoma de pulmón con 39 casos en el grupo que recibió profilaxis domiciliaria con HBPM y 20 en el grupo que no (31,5% y 16,0% respectivamente).

El resto de diagnósticos se distribuyen según el siguiente gráfico:

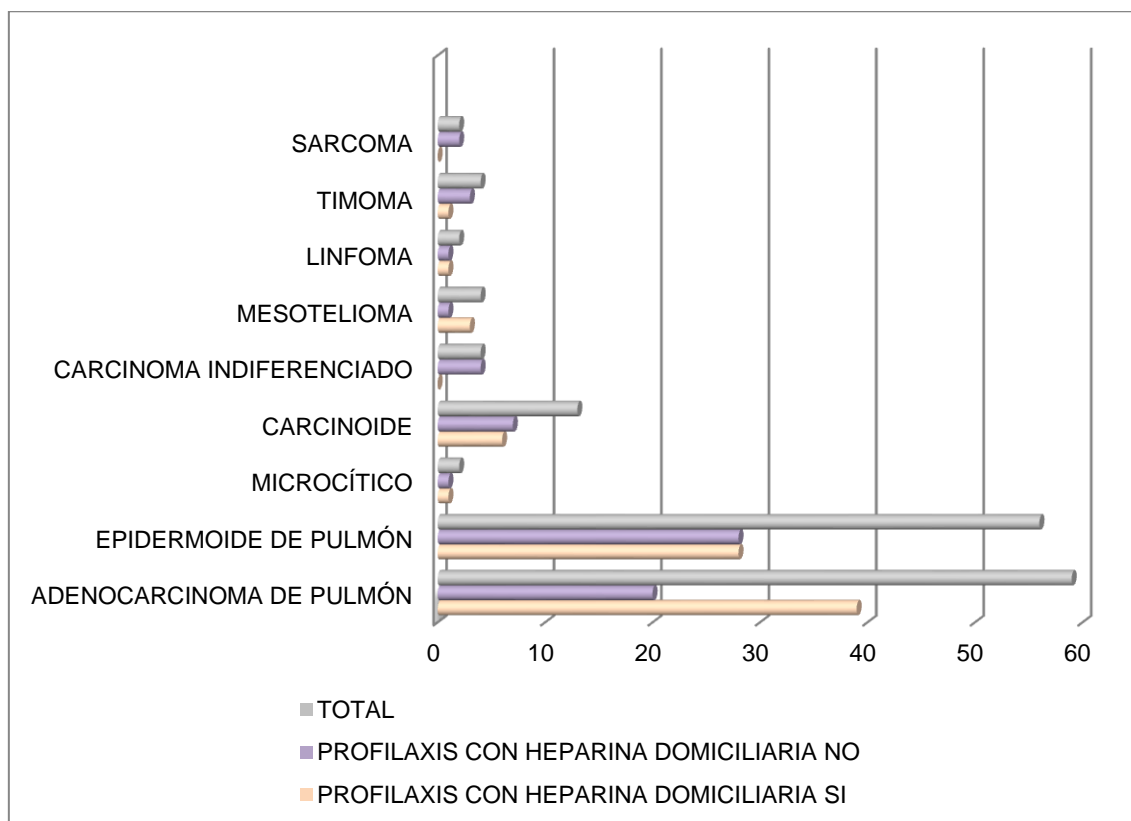


Gráfico 4. Distribución del diagnóstico patológico, cuando se trata de enfermedad neoplásica primaria, por grupo de profilaxis y de forma global.

Cuando se trata de una cirugía por enfermedad benigna, existen múltiples diagnósticos con bajas frecuencias de cada uno. Destacan: biopsias pulmonares para diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial con 12 casos, 8 pacientes con granulomatosis necrotizante y 6 resecciones de hamartomas.

A continuación se describe una tabla en función del tipo de lesión benigna y la administración o no de profilaxis antitrombótica.

	PROFILAXIS CON HEPARINA DOMICILIARIA					
	SI		NO		TOTAL	
	n	%	N	%	n	%
HAMARTOMA	2	1,6%	6	4,8%	8	3,2%
NEUMONÍA ORGANIZADA	3	2,4%	1	0,8%	4	1,6%
EPID	3	2,4%	8	6,4%	11	4,4%
BRONQUIECTASIAS	1	0,8%	4	3,2%	5	2,0%
GRANULOMATOSIS NECROTIZANTE	3	2,4%	4	3,2%	7	3,2%
TUMOR FIBROSO SOLITARIO	2	1,6%	2	1,6%	4	1,6%
SECUESTRO PULMONAR	0	0,0%	1	0,8%	1	0,4%
QUISTE HIDATÍDICO	0	0,0%	1	0,8%	1	0,4%
EMPIEMA	0	0,0%	2	1,6%	2	0,8%
PLEURITIS CRÓNICA INSESPECÍFICA	0	0,0%	1	0,8%	1	0,4%
HIPERPLASIA TÍMICA	4	3,2%	1	0,8%	5	2,0%
ADENOMA PARATIROIDEO	0	0,0%	1	0,8%	1	0,4%
TERATOMA	0	0,0%	2	1,6%	2	0,8%
QUISTE PERINEURAL/SCHWANOMA	1	0,8%	1	0,8%	2	0,8%
LEIOMIOMA	0	0,0%	1	0,8%	1	0,4%
MIOLIPOMA	1	0,8%	0	0,0%	1	0,4%
ELASTOFIBROMA	2	1,6%	0	0,0%	2	0,8%

Tabla 22. Distribución del tipo de lesión benigna por grupo de profilaxis.

2.2.3. Parámetros de coagulación en analítica preoperatoria

Todos los pacientes presentaron unos parámetros de coagulación preoperatoria, sin alteraciones significativas. En el análisis comparativo, entre los grupos según la exposición a la heparina de bajo peso molecular domiciliaria no se ha hallado diferencias estadísticamente significativas ($p=0,372$).

	PROFILAXIS CON HEPARINA DOMICILIARIA		
	SI	NO	TOTAL
	Media \pm DS	Media \pm DS	Media \pm DS
ACTIVIDAD DE PROTROMBINA (%)	98,4 \pm 13,6	101,8 \pm 14,6	100,0 \pm 14,1
TIEMPO DE CEFALINA (segundos)	30,8 \pm 7,0	27,2 \pm 4,3	29,1 \pm 6,1
INR	1,0 \pm 0,1	1,0 \pm 0,1	1,0 \pm 0,1

Tabla 23. Distribución de los parámetros de coagulación por grupo de profilaxis.

2.2.4. Evaluación respiratoria preoperatoria

Todos los pacientes presentaron una evaluación de función respiratoria, apta para la resección pulmonar. La evaluación correspondiente al grupo expuesto a la profilaxis domiciliaria presenta una evaluación más amplia ya que se evalúan parámetros como la difusión de monóxido de carbono y el máximo consumo de oxígeno, como contempla la guía de la ESTS (82). Sin embargo en el grupo de cohorte histórica estos valores sólo se recogieron en 9 y 1 paciente, respectivamente, por lo que no resulta significativo su análisis.

	PROFILAXIS CON HEPARINA DOMICILIARIA		
	SI	NO	TOTAL
	Media \pm DS	Media \pm DS	Media \pm DS
FVC (%)	86,3 \pm 26,6	90,4 \pm 19,6	88,3 \pm 23,7
FEV 1 (%)	78,4 \pm 26,6	83,5 \pm 20,7	80,8 \pm 24,1
DLCO/VA (%)	85,2 \pm 28,0	-	
VO ₂ MÁX	17,7 \pm 5,9	-	

Tabla 24. Distribución de los parámetros de función respiratoria por grupo de profilaxis. FVC: Capacidad vital forzada; FEV1: Volumen máximo de aire espirado en el primer segundo; DLCO/VA: Difusión de monóxido de carbono ajustada al volumen alveolar; VO₂ MÁX: Máximo consumo de oxígeno

2.3. VARIABLES INTRAOPERATORIAS

2.3.1. Vía de abordaje

El 37,2% de los procedimientos se realizaron mediante mínima invasión (VATS y Minitoracotomía+CVT). 50 intervenciones en el grupo con profilaxis domiciliaria y 43 en el grupo sin profilaxis domiciliaria. La mayoría por tanto, con un 62,4%, se llevaron acabo mediante técnicas abiertas convencionales (Toracotomía, Esternotomía y otras), 75 pacientes en el grupo que sí recibió profilaxis domiciliaria y 81 en el grupo que no. No existiendo diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos.

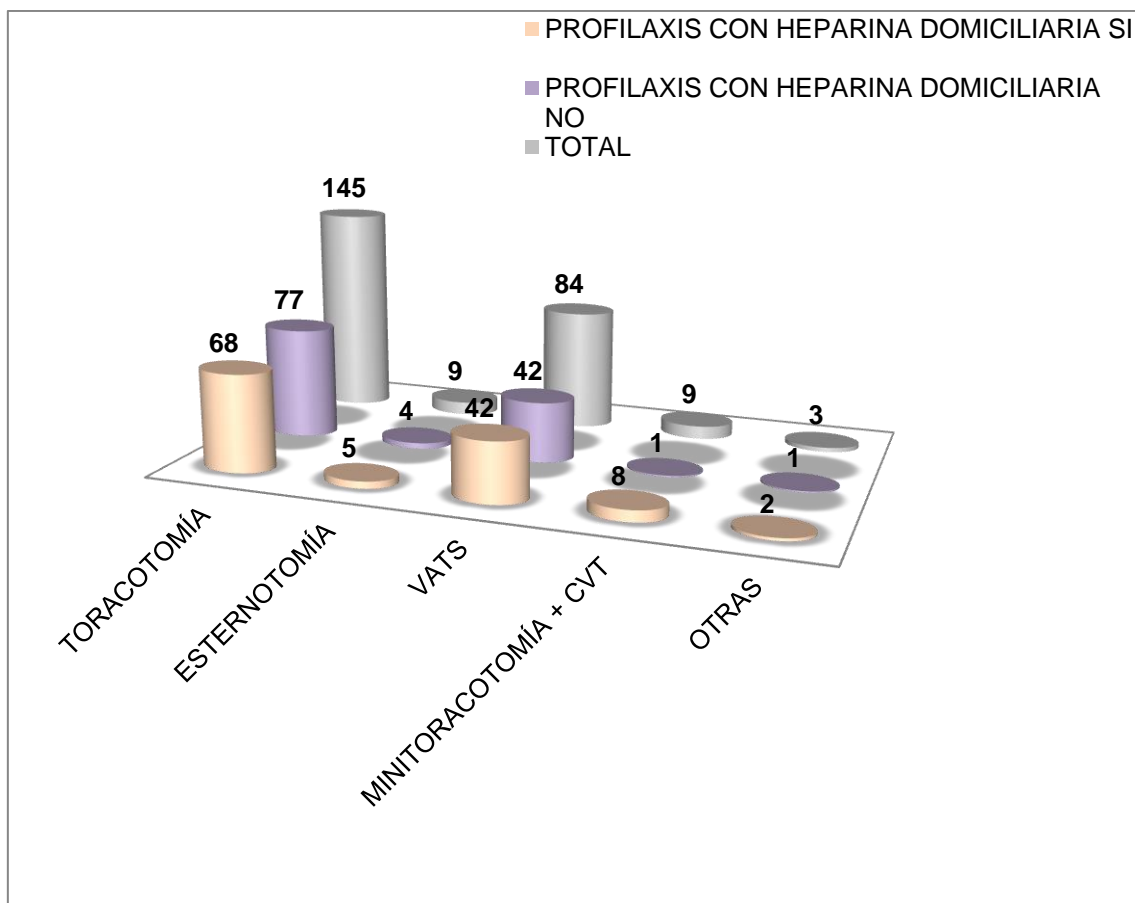


Gráfico 5. Distribución de la vía de abordaje, por grupo de profilaxis y de forma global.

2.3.2. Procedimiento quirúrgico

De forma global se distribuyen los procedimientos quirúrgicos en intervenciones menores y mayores. La mayoría de las intervenciones fueron resecciones mayores 136, frente a 114. En ambos grupos, se registraron 68 resecciones mayores y 57 menores en cada grupo. En la siguiente tabla queda reflejada la distribución.

		PROFILAXIS CON HEPARINA DOMICILIARIA					
		SI		NO		TOTAL	
		n	%	n	%	n	%
RESECCIÓN MAYOR	LOBECTOMÍA	54	43,2%	50	40%	104	41,8%
	BILOBECTOMÍA	2	1,6%	4	3,2%	6	2,4%
	NEUMONECTOMÍA	8	6,5%	7	5,6%	15	6,0%
	TIMECTOMÍA	4	3,2%	4	3,2%	8	3,2%
	DESBRIDAMIENTO-DECORTICACIÓN	0	0%	3	2,4%	3	1,2%
	TOTAL	68	53,6%	68	53,6%	136	54,4%
RESECCIÓN MENOR	SEGMENTECTOMÍA	2	1,6%	7	5,6%	9	3,6%
	RESECCIÓN EN CUÑA	39	31,5%	34	27,2%	72	28,9%
	BIOPSIA	9	7,3%	7	5,6%	16	6,4%
	TUMORECTOMÍA	7	5,6%	9	7,3%	16	6,4%
	TOTAL	57	45,6%	57	45,6%	114	45,6%

Tabla 25. Distribución de los procedimientos quirúrgicos, por grupo de profilaxis y de forma global.

2.3.3. Tiempo quirúrgico medido en minutos

El tiempo empleado en cada procedimiento quirúrgico se distribuye de forma homogénea en los dos grupos ($p=1,175$). Existiendo una media de $185,4 \pm 72,4$ minutos en el grupo que recibió heparina de bajo peso molecular en su domicilio y $196,9 \pm 70,4$ minutos en el grupo que no.

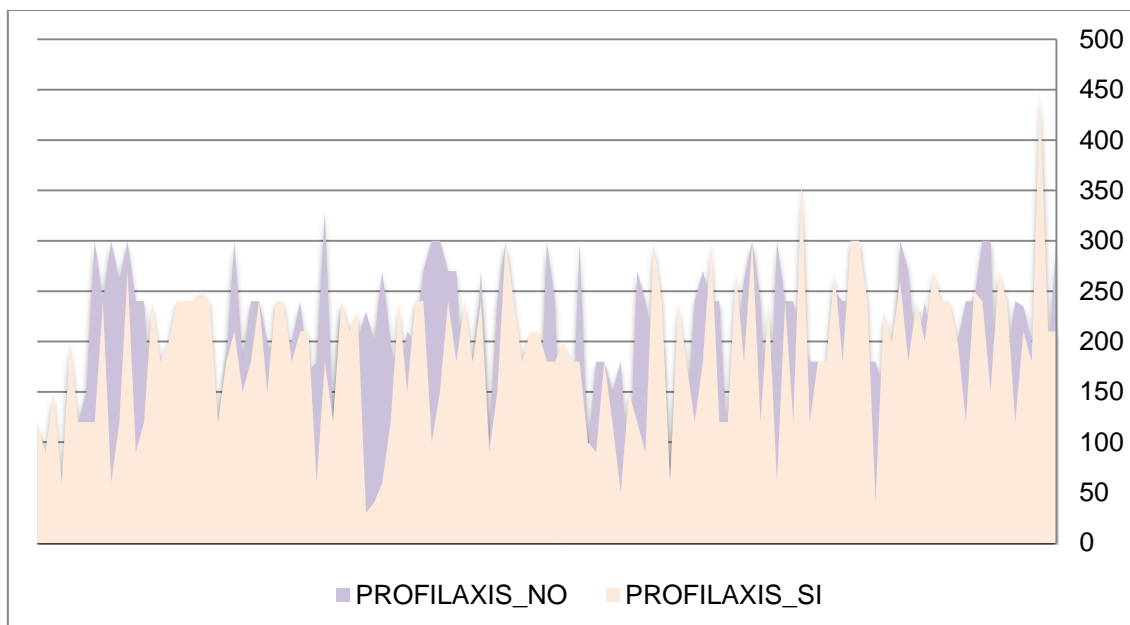


Gráfico 6. Distribución del tiempo quirúrgico en minutos, por grupo de profilaxis.

2.3.4. Drenajes

En cada procedimiento quirúrgico se puso una media de $1,1 \pm 0,4$ drenajes en el grupo de pacientes que recibieron profilaxis domiciliaria y $1,2 \pm 0,4$ drenajes en el grupo de pacientes que no recibieron profilaxis antitrombótica en su domicilio. Sin que existieran diferencias significativas en ambos grupos ($p=0,078$).

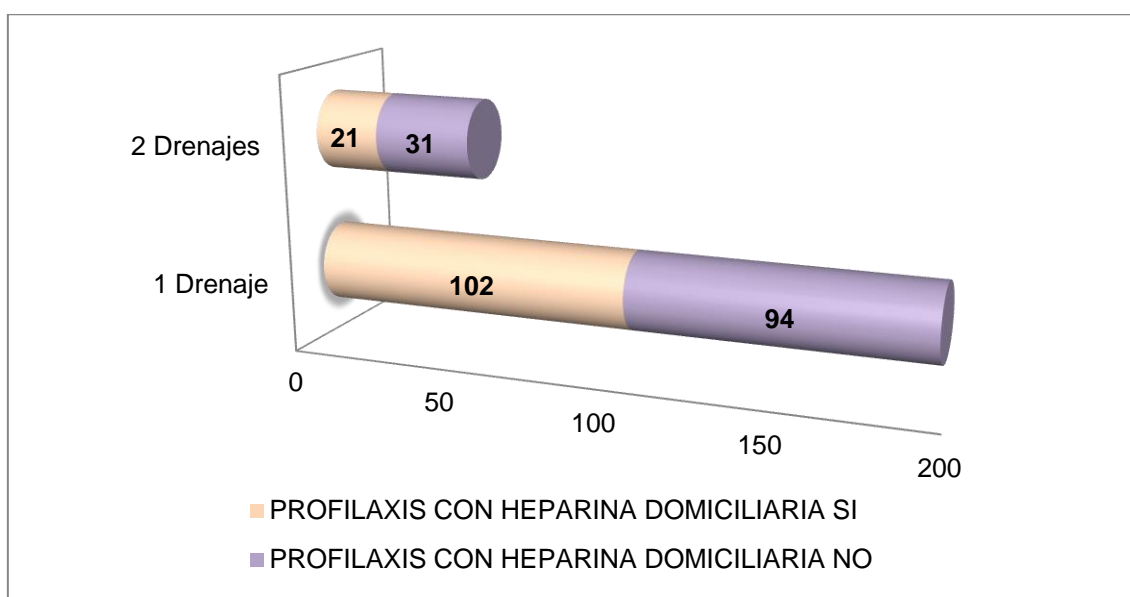


Gráfico 7. Distribución de drenajes, por grupo de profilaxis.

2.4. VARIABLES DEL POSTOPERATORIO

2.4.1. Estancia hospitalaria postquirúrgica

La estancia hospitalaria mediana fue de 5 días (1 - 65) en el grupo de pacientes con profilaxis antitrombótica y de 7 días (1 - 27) en el grupo que no recibió dicha profilaxis, sin hallar diferencias estadísticamente significativas entre ellas.

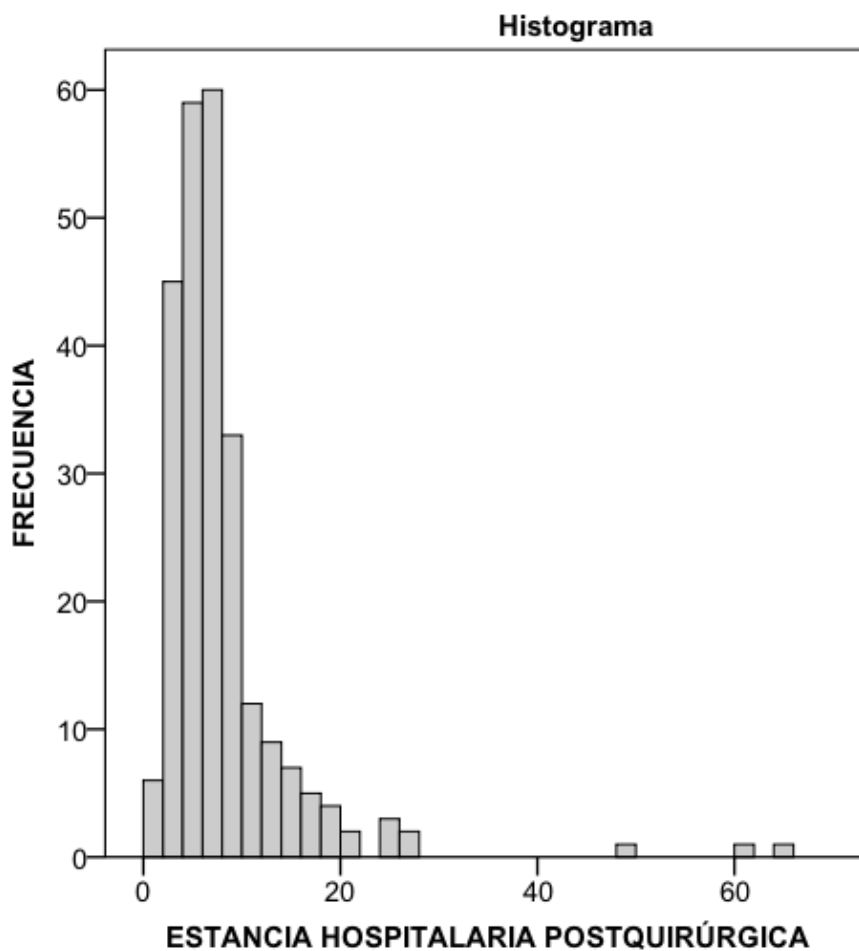


Gráfico 8. Distribución de la estancia hospitalaria postquirúrgica de forma global.

2.4.2. Complicaciones inmediatas

El 73% de los pacientes tuvieron un postoperatorio favorable. Sólo el 27% del total presentaron complicaciones inmediatas. Sin establecerse diferencias significativas entre ambos grupos. Con una incidencia de complicaciones del 12% en el grupo que recibió la profilaxis y 15% en el grupo que no recibió dicha profilaxis.

Por orden de frecuencia las cuatro complicaciones más frecuentes de forma global son: fibrilación auricular (8,8%), infección respiratoria (5,6%), fuga aérea prolongada (4%) y obstrucción intestinal (3,2%).

Se analizaron a su vez de forma independiente las complicaciones respiratorias, neurológicas, cardiológicas, digestivas, nefro-urológicas, quirúrgicas y necesidad de reintervención, en función de la exposición o no a la profilaxis antitrombótica al alta hospitalaria. Excluyendo del análisis en este punto a las complicaciones TEP y TVP, que tendrán un apartado específico.

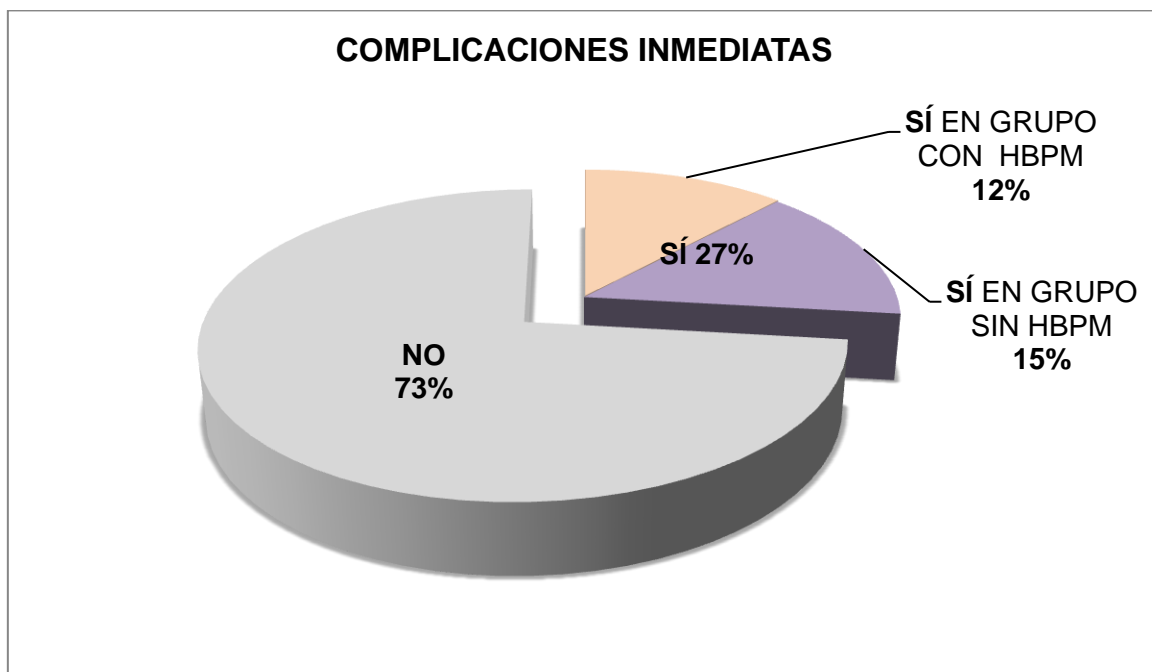


Gráfico 9. Distribución de la existencia o no de complicaciones de forma global.

- **Complicaciones pleuro - pulmonares**

Se trata del grupo de complicaciones que más se relaciona con el procedimiento quirúrgico. Se hallan diferencias significativas entre ambos grupos y suponen el 20% del total de las complicaciones, distribuyéndose según la tabla adjunta. La complicación más frecuente es la neumonía/sobreinfección respiratoria con un 5,6% (4,0% y 7,2% respectivamente), seguida de fuga aérea prolongada 4% (4,8% y 3,2% en cada grupo).

	PROFILAXIS CON HEPARINA DOMICILIARIA					
	SI		NO		TOTAL	
	N	%	N	%	n	%
ATELECTASIA	2	1,6%	4	3,2%	6	2,4%
NEUMONÍA / SOBREINFECCIÓN RESPIRATORIA	5	4,0%	9	7,2%	14	5,6%
SDRA	1	0,8%	1	0,8%	2	0,8%
INSUFICIENCIA RESPIRATORIA	0	0,0%	5	4,0%	5	2,0%
HEMORRAGIA POSTOPERATORIA / HEMOTÓRAX	3	2,4%	4	3,2%	7	2,8%
FUGA AÉREA PROLONGADA	6	4,8%	4	3,2%	10	4,0%
CÁMARA RESIDUAL / NEUMOTÓRAX	1	0,8%	1	0,8%	2	0,8%
DERRAME PLEURAL	0	0,0%	3	2,4%	3	1,2%
FÍSTULA	0	0,0%	1	0,8%	1	0,4%
TOTAL p=0,040	18	14,4%	32	25,6%	50	20%

Tabla 26. Distribución de las complicaciones pleuropulmonares en función de la profilaxis con heparina y de forma global.

- **Complicaciones cardiológicas**

De todas ellas la fibrilación auricular es la complicación más frecuente con 8,8% del total (9,6% y 8% en cada grupo). Y corresponde además, como ya se mencionó anteriormente, a la afección que más se repite en el postoperatorio de cirugía torácica. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos.

	PROFILAXIS CON HEPARINA DOMICILIARIA					
	SI		NO		TOTAL	
	N	%	N	%	n	%
FIBRILACIÓN AURICULAR	12	9,6%	10	8%	22	8,8%
SÍNDROME CORONOARIO AGUDO	1	0,0%	1	0,8%	1	0,4%
TOTAL p=0,668	12	9,6%	11	8,8%	23	9,2%

Tabla 27. Distribución de las complicaciones cardiológicas en función de la profilaxis con heparina y de forma global.

- **Complicaciones neurológicas**

Supone un conjunto poco frecuente en el postoperatorio de Cirugía Torácica. Se han recogido sólo dos variables en relación a este grupo de complicaciones: parestesias con un paciente afectado y síndrome confusional agudo con seis. La edad media de este grupo $75,16 \pm 5,67$, resultó ligeramente superior a la media de la muestra.

No se hallaron diferencias estadísticas en función de la exposición o no a la heparina de bajo peso molecular domiciliaria ($p=0,702$).

- **Complicaciones nefrourológicas**

Al igual que las anteriores, se tratan de eventualidades poco frecuentes. Las variables recogidas se detallan a continuación, siendo el daño renal agudo el más frecuente. Ambos grupos se distribuyen de forma homogénea.

	PROFILAXIS CON HEPARINA DOMICILIARIA					
	SI		NO		TOTAL	
	N	%	N	%	n	%
FRACASO RENAL	2	1,6%	5	4,0%	7	2,8%
ITU	1	0,8%	3	2,4%	4	1,6%
RAO	2	1,6%	4	2,4%	6	2,4%
TOTAL p=0,079	5	4,0%	12	9,6%	17	6,8%

Tabla 28. Distribución de las complicaciones nefrourológicas en función de la profilaxis con heparina y de forma global.

- **Complicaciones digestivas**

Aunque como las complicaciones neurológicas y nefrourológicas no son muy frecuentes, de entre todas ellas, destaca la obstrucción intestinal. Se han encontrado ocho pacientes afectados en el total de la muestra (3,2%); con los siguientes porcentajes en función del grupo: 2,4% en el grupo expuesto y 4,0% en el no expuesto. Sin hallar diferencias estadísticamente significativas ($p=1,000$).

- **Otras complicaciones postquirúrgicas**

En este apartado se recogieron las variables mal control de dolor con cinco pacientes en el grupo no expuesto y ninguno en el grupo expuesto. Y la variable infección de herida quirúrgica, con un solo caso en ambos grupos. Los dos grupos se distribuyen de forma homogénea ($p=0,309$).

- **Reintervención quirúrgica**

En este apartado sí se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos, con una ($p=0,013$). Sólo hubo cinco pacientes que precisaron ser re intervenidos. Un caso debido a una fístula de muñón bronquial, otro caso por dehiscencia de la toracotomía posterolateral y tres de ellos por sufrir sangrado postoperatorio o hemotórax. Todos ellos forman parte del grupo de no expuesto a la profilaxis antitrombótica al alta.

- **Necesidad de transfusión de hemoderivados**

En este caso no se hallan diferencias estadísticamente significativas ($p=0,408$). La muestra se distribuye según el siguiente gráfico:

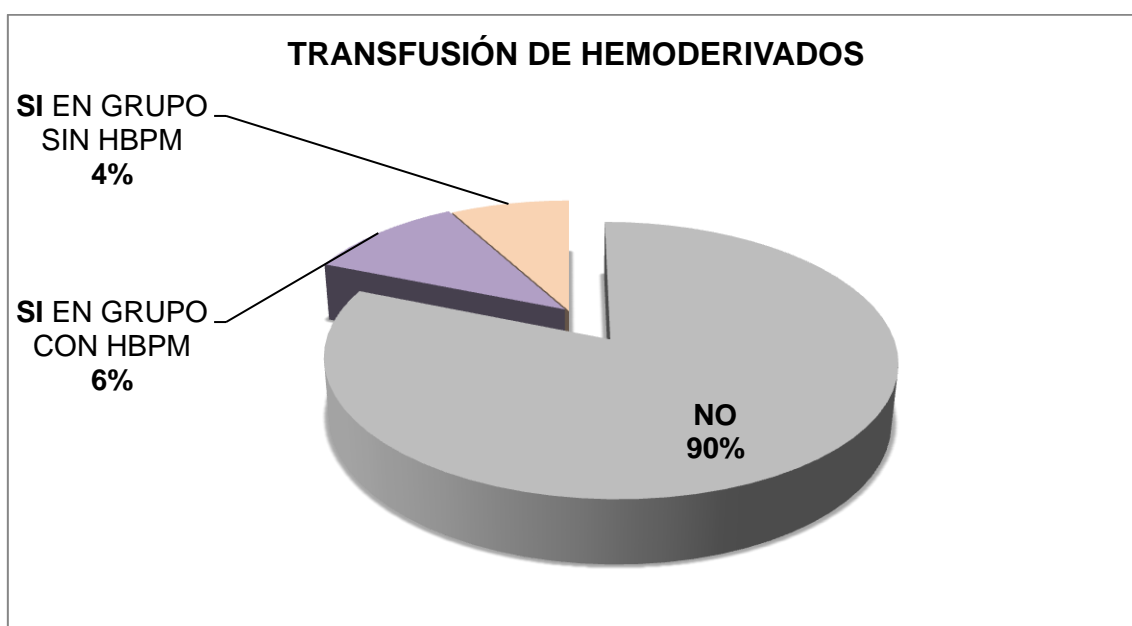


Gráfico 10. Distribución de la necesidad de la transfusión de hemoderivados en función de la profilaxis con heparina y de forma global.

2.4.3. Mortalidad perioperatoria

No existen diferencias entre ambas poblaciones ($p=0,568$). Se produce una mortalidad perioperatoria global del 2,4%. Que suponen 6 pacientes de los 250 de la muestra. Dos pacientes en el grupo que recibe profilaxis al alta domiciliaria (1,6%) y 4 pacientes en aquellos que no (3,2%).

Se establece un tiempo mediano desde la cirugía hasta el fallecimiento de 6,5 días (2 - 25).

De forma pormenorizada las causas de las muertes registradas fueron: 2 tromboembolismos pulmonares, 1 SDRA, 1 síndrome coronario agudo y 2 neumonías.

2.4.4. Complicaciones postquirúrgicas tardías excluyéndose los eventos tromboembólicos:

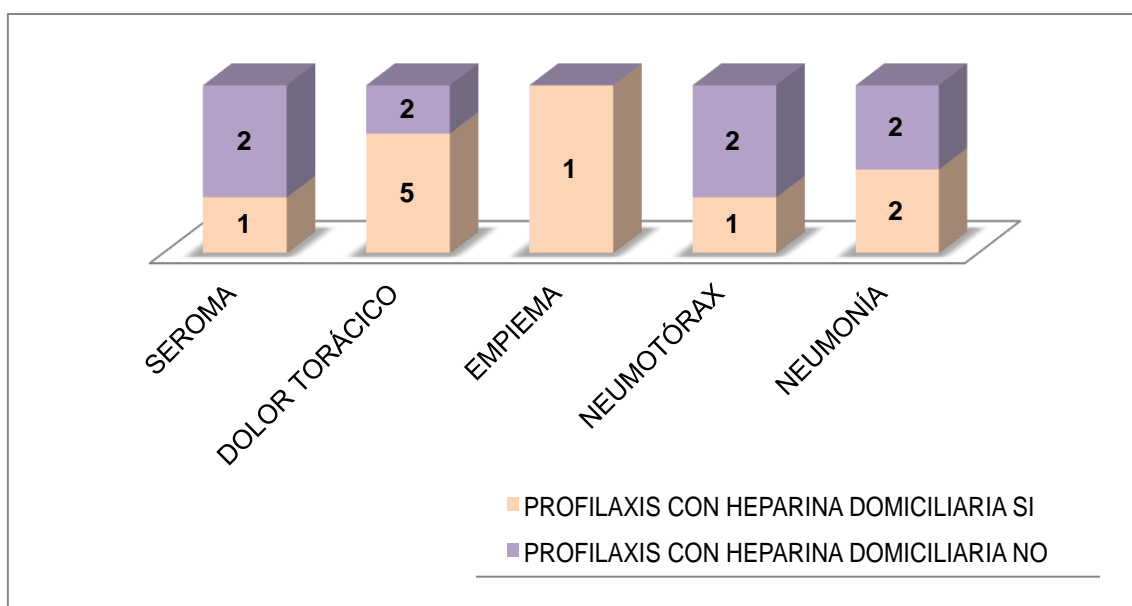


Gráfico 11. Complicaciones tardías en función de la profilaxis con heparina.

En este apartado se recogen las complicaciones que padecieron los pacientes desde el alta hospitalaria hasta que son revisados en las consultas externas de Cirugía Torácica, cumpliendo aproximadamente un mes desde la intervención quirúrgica. La incidencia es muy baja. Sólo se describen 18 complicaciones en el total de la muestra distribuyéndose en ambas poblaciones como se puede comprobar en el gráfico. Se excluyen las variables que hacen

referencia a enfermedad tromboembólica, por ser contempladas en un apartado especial. No existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

2.4.5. Adyuvancia

El 19,2% del total de los pacientes operados requirió quimioterapia adyuvante para completar su tratamiento (48 pacientes). Distribuyéndose sin diferencias significativas a la hora de comparar el grupo que recibió profilaxis antitrombótica (22 pacientes =17,6%) y el que no (26 pacientes =20,8%).

3. EPISODIOS TROMBOEMBÓLICOS

Siete pacientes presentaron algún episodio tromboembólico, lo que supone una prevalencia del 2,8% en el grupo de estudio. De ellos, cuatro casos se presentaron en forma de TEP y tres como TVP. El 86% de los episodios se produjeron después de que el paciente había recibido el alta hospitalaria y sólo un caso se produjo dentro del ingreso.

En función de la administración de profilaxis antitrombótica 5 de los pacientes con diagnóstico de ETV, pertenecían al grupo prospectivo, con tratamiento de HBPM en su domicilio.

Edad	Sexo	Diagnóstico/ Histología	Intervención	Abordaje	FR	ETV	EM	Dxco
51	M	Adenocarcinoma Pulmón (IA)	Lobectomía	Toracotomía	Obesidad Tabaquismo	TEP	20	Alta
54	M	Granuloma necrotizante	Resección atípica	VATS	Tabaquismo	TVP	6	Alta
57	F	Adenocarcinoma Pulmón (IIIA)	Lobectomía	Toracotomía	Tabaquismo EPOC Adyuvancia	TVP	5	Alta
38	M	Mtx. tumor germinal en mediastino	Tumorectomía	Esternotomía	Tabaquismo Adyuvancia	TEP	3	Alta
56	M	Mesotelioma	Pleuro- neumonectomía	Toracotomía	No	TEP	65	Ingreso
63	M	Adenocarcinoma Pulmón (IV)	Resección atípica	Toracotomía	Obesidad Tabaquismo EPOC Enf. Cardiovascular Adyuvancia	TEP	6	Alta
72	M	Carcinoma Epidermoide (IB)	Lobectomía	Toracotomía	Tabaquismo EPOC Enf. cardiovascular	TEP	4	Alta

Tabla 29. Descripción de los 7 pacientes que presentaron enfermedad tromboembólica venosa

FR: factor de riesgo; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; EM: estancia media; Dxco: diagnóstico; M: masculino; F: femenino; Mtx: metástasis; Enf: enfermedad; TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar

- PROFILAXIS CON HEPARINA DOMICILIARIA SI
- PROFILAXIS CON HEPARINA DOMICILIARIA NO

4. ¿EXISTE UNA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA A LA HORA DE DESARROLLAR ETV EN FUNCIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN DE PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA DOMICILIARIA?

Con los siguientes resultados no se puede aceptar la hipótesis de que la tromboprofilaxis domiciliaria con HBPM de administración subcutánea en pacientes sometidos a un procedimiento de cirugía torácica de forma programada, previene el desarrollo de ETV durante el período perioperatorio. No existe diferencia significativa a la hora de desarrollar ETV en función de la administración de HBPM ($p=0,446$).

		PROFILAXIS CON HEPARINA DOMICILIARIA					
		SI		NO		TOTAL	
		N	%	n	%	n	%
ETV SI	TOTAL	5	4%	2	1,6	7	2,8%
	TEP	4	3,2%	1	0,8%	5	2%
	TVP	1	0,8%	1	0,8%	2	0,8%
ETV NO		120	96%	123	98,4%	243	97,2%

Tabla 30. Desarrollo de ETV en función de la administración de heparina domiciliaria

Sin embargo al analizar la influencia del tiempo de administración de profilaxis con heparina de bajo peso molecular, el grupo que desarrolló un evento tromboembólico tuvo una media de $15,25 \pm 10$ días de profilaxis y el que no padeció ningún evento tromboembólico mantuvo la profilaxis durante $26,83 \pm 12$ días. Resultando significativo el tiempo de exposición para el desarrollo de enfermedad tromboembólica venosa ($p=0,010$).

4.1. ADHERENCIA TERAPÉUTICA

De los 125 pacientes que conforman el grupo prospectivo con profilaxis antitrombótica domiciliaria, el 77,6% (97 pacientes) cumplieron una adherencia terapéutica superior a las tres semanas. Un 20% (25 pacientes) mantuvieron la administración de HBPM entre dos y tres semanas. Sólo tres pacientes de la muestra no cumplieron la profilaxis prescrita.

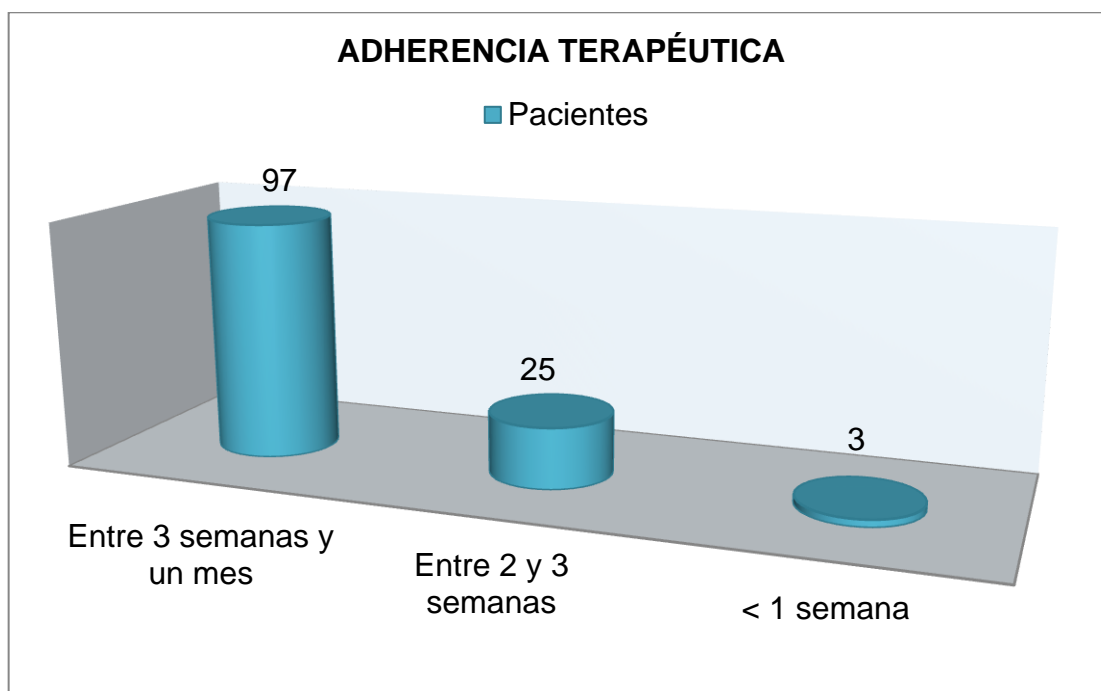


Gráfico 12. Adherencia terapéutica

5. VARIABLES RELACIONADAS CON EL DESARROLLO DE ETV EN AMBAS POBLACIONES

Se realiza un análisis comparativo de la incidencia de ETV en ambos grupos de estudio, en función de las variables demográficas, preoperatorias, quirúrgicas y postoperatorias ya descritas (ver tablas 31a y 31b). Obteniendo diferentes resultados en ambas poblaciones.

En el grupo que mantuvo la profilaxis antitrombótica en su domicilio, todos los pacientes que desarrollaron un evento tromboembólico padecían una neoplasia, siendo esta variable estadísticamente significativa para el desarrollo de ETV ($p=0,048$). También se relaciona con la ETV, la localización pulmonar de la lesión objeto de la cirugía ($p=0,037$), un abordaje quirúrgico no VATS ($p=0,050$), las cirugías largas de más de cuatro horas ($252 \pm 111,4$; $p=0,036$) y estancias medias de más de dos semanas ($16,6 \pm 27$; $p=0,012$).

En el grupo de pacientes que no recibieron profilaxis con HBPM domiciliaria, la única variable estadísticamente relacionada con el desarrollo de ETV, es la estancia media ($13 \pm 9,8$; $p=0,018$).



PROFILAXIS CON HBPM NO 		Enfermedad Tromboembólica venosa		TOTAL	p
PROFILAXIS CON HBPM SI 		SI	NO		
Género	Masculino	2	81	83	0,550
	Femenino	0	42	42	
	Masculino	4	79	83	0,663
	Femenino	1	41	42	
Edad (Media \pm DS)		52,5 \pm 2	60 \pm 14,4		0,491
		57,2 \pm 12,4	63 \pm 12,4		0,323
IMC (Media \pm DS)		29,4 \pm 6	26,4 \pm 4,2		0,322
		24 \pm 5	27 \pm 5		0,198
Tabaquismo	SI	2	77	79	0,531
	NO	0	46	46	
	SI	4	94	98	1,000
	NO	1	26	27	
EPOC	SI	0	35	35	1,000
	NO	2	38	40	
	SI	3	41	44	0,346
	NO	2	78	80	
Enfermedad cardiovascular	SI	0	61	61	0,469
	NO	2	62	64	
	SI	2	61	63	0,677
	NO	3	58	61	
Hepatopatía	SI	1	81	82	0,139
	NO	1	42	43	
	SI	1	6	7	0,254
	NO	4	114	118	
Neoplasia	SI	1	86	87	0,517
	NO	1	37	38	
	SI	5	97	102	0,048
	NO	0	22	22	
Carcinoma broncogénico	SI	1	66	67	1,000
	NO	1	57	58	
	SI	3	74	77	1,000
	NO	2	45	47	
Metástasis	SI	0	21	21	1,000
	NO	2	102	104	
	SI	2	21	23	0,231
	NO	3	98	101	

Tabla 31a. Desarrollo de ETV en función de las distintas variables estudiadas

PROFILAXIS CON HBPM NO PROFILAXIS CON HBPM SI		Enfermedad Tromboembólica venosa		TOTAL	p
		SI	NO		
Lesión pulmonar	SI	1	103	104	0,309
	NO	1	20	21	
	SI	3	108	111	0,037
	NO	2	12	14	
Lesión mediastínica	SI	0	12	12	1,000
	NO	2	111	113	
	SI	1	7	8	0,286
	NO	4	113	117	
Lesión pleural	SI	0	5	5	1,000
	NO	2	118	120	
	SI	1	3	4	0,152
	NO	4	117	121	
Lesión en la pared torácica	SI	0	3	3	1,000
	NO	2	120	122	
	SI	0	3	3	1,000
	NO	5	117	122	
Vía de abordaje	ABIERTO	1	8	9	1,000
	VATS	1	115	116	
	ABIERTO	5	70	75	0,050
	VATS	0	50	50	
Tipo de procedimiento	MAYOR	1	86	87	1,000
	MENOR	1	37	38	
	MAYOR	2	66	68	0,659
	MENOR	3	54	57	
Tiempo quirúrgico en minutos (Media \pm DS)		240 \pm 84,8	196,2 \pm 70,3		0,386
		252 \pm 111,4	182,7 \pm 70		0,036
Número de drenajes		2	1,25 \pm 0,4		0,000
		1,20 \pm 0,4	1,15 \pm 0,4		0,787
Estancia media (Media \pm DS)		13 \pm 9,8	7,9 \pm 5,2		0,018
		16,6 \pm 27	7 \pm 7		0,012
Complicaciones inmediatas	SI	1	36	37	0,506
	NO	1	87	88	
	SI	2	28	30	0,593
	NO	3	92	95	
Reintervención	SI	0	6	6	1,000
	NO	2	117	119	
	SI	0	0	5	-
	NO	5	120	120	
Transfusión	SI	0	11	11	1,000
	NO	2	112	114	
	SI	1	14	15	0,478
	NO	4	106	110	
Adyuvancia	SI	0	26	26	0,465
	NO	2	97	99	
	SI	2	20	22	0,212
	NO	3	100	103	

Tabla 31b. Desarrollo de ETV en función de las distintas variables estudiadas

6. FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE ETV- ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

Se analizaron las diversas variables demográficas, preoperatorias, quirúrgicas y postoperatorias, para determinar si alguna de ellas actuaba como factor de riesgo para el desarrollo de ETV. La estimación es la misma para los pacientes con y sin profilaxis antitrombótica domiciliaria, ya que esta variable, no ha resultado significativa a la hora de padecer ETV, por lo que no está condicionado a este hecho.

Los resultados obtenidos son:

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE ETV	p	OR	I.C. 95% para OR	
			Inferior	Superior
▪ Estancia media hospitalaria	0,017	1,40	1,33	1,56
▪ Patología quirúrgica a nivel pulmonar	0,024	6,62	1,30	34,00
▪ Resección mayor	0,012	13,86	1,78	37,73
▪ Duración de la cirugía en minutos	0,001	1,30	1,20	1,64

Tabla 32. Factores de riesgo para el desarrollo de ETV

El riesgo de padecer un episodio de enfermedad tromboembólica en los pacientes sometidos a una intervención quirúrgica por padecer una patología a nivel pulmonar, es más de 6 veces superior a aquellos que presentan una afectación mediastínica, pleural o en la pared torácica (OR 6,62; I.C.95% 1,30-34).

También el tipo de cirugía practicada predispone al desarrollo de tromboembolismo. El riesgo estimado de que una paciente sometido a una resección mayor (neumonectomía, bilobectomía, lobectomía, timectomía, desbridamiento y decorticación) es de 13 veces superior a aquellos sometidos a una resección menor (segmentectomía, resección atípica o cuña, biopsia, tumorectomía) (OR 13,86; I.C.95% 1,78-37,73).

Por otra parte cada día de estancia media supone un aumento del riesgo de para el desarrollo de ETV (OR 1,40; I.C.95% 1,33-1,56). Puede no resultar de

mucho interés analizar la valoración de la posible influencia de un día de estancia hospitalaria y sí la estimación de incrementos superiores, lo que hace elevar el riesgo de forma exponencial. Esta relación también puede contemplarse en el análisis del tiempo empleado en cada cirugía. (OR 1,30; I.C.95% 1,20-1,64).

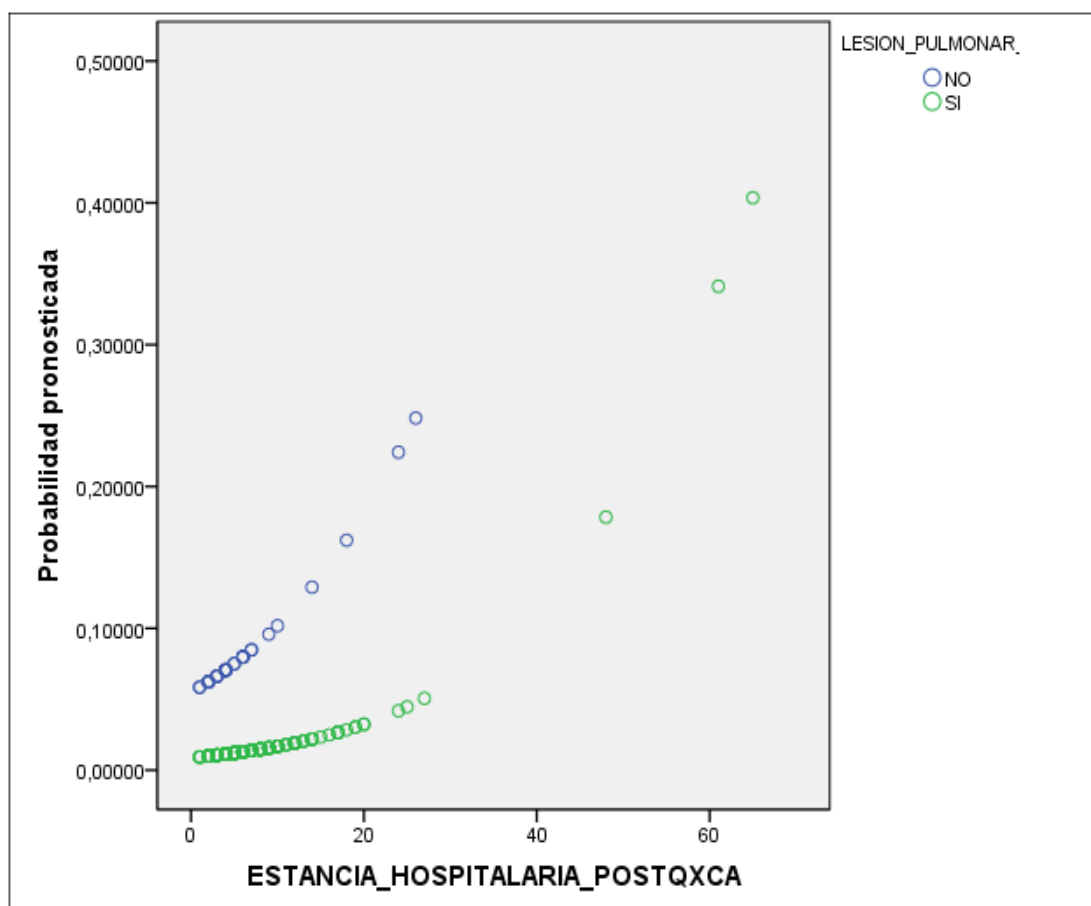


Gráfico 13. Factores de riesgo para el desarrollo de ETV

En este gráfico se representa la probabilidad estimada de padecer ETV en función de la estancia hospitalaria y según padezcan o no lesión pulmonar. Se observa que un aumento en los días de estancia hospitalaria va relacionado con el aumento de probabilidad de padecer ETV. Y esta probabilidad es mayor si el paciente padece una patología quirúrgica a nivel pulmonar.

7. SEGURIDAD DEL USO DE HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

Todos los pacientes de la muestra recibieron profilaxis antitrombótica, al menos durante su estancia hospitalaria. Para evaluar la seguridad del uso de HBPM, en este estudio se analizaron las reacciones alérgicas y el sangrado postoperatorio.

De los 250 casos estudiados, sólo dos presentaron una reacción alérgica a la HBPM, registrándose ésta, como dudoso exantema en la zona de punción, a los 25 y a los 15 días, del inicio de la profilaxis.

En cuanto al sangrado postoperatorio:

- No se recogió ninguna hemorragia, hemotórax o hematoma de pared torácica durante el tiempo de profilaxis antitrombótica domiciliaria en el grupo expuesto.
- Las complicaciones hemorrágicas se produjeron en el postoperatorio inmediato. Dado el momento de presentación, no se pueden establecer comparaciones entre el grupo prospectivo y la cohorte histórica, ya que todos los pacientes estaban bajo la profilaxis antitrombótica cuando presentaron el sangrado, excepto un caso que se produjo durante la intervención quirúrgica.
- Siete pacientes (2,8%) precisaron de la transfusión de hemoderivados, pero sólo tres pacientes requirieron una reintervención quirúrgica para solventar el sangrado postoperatorio (1,2%).
- Todos los pacientes presentaban una patología oncológica. Seis a nivel pulmonar (adenocarcinoma mayoritariamente) y un timoma mediastínico.
- Exceptuando una resección atípica por VATS, el resto de pacientes, presentaron un abordaje abierto. La siguiente tabla describe las características de los pacientes afectados por esta complicación:

Edad	Sexo	Diagnóstico/ Histología	Intervención	Abordaje	Reint.	Transf.	Mortal.
49	M	Adenocarcinoma Pulmón LSI	Lobectomía	Toracotomía	SI	SI	NO
49	F	Timoma	Timectomía	Esternotomía	SI	SI	NO
51	M	Adenocarcinoma Pulmón hilar	Neumonectomía	Toracotomía	NO	SI	NO
69	F	Adenocarcinoma Pulmón LID	Lobectomía	Toracotomía	SI	SI	NO
51	F	Adenocarcinoma Pulmón LSI	Lobectomía	Toracotomía	NO	SI	NO
80	M	Adenocarcinoma Pulmón LSD	Resección atípica	VATS	NO	SI	NO
28	M	Metástasis de sarcoma LSI	Neumonectomía	Toracotomía	NO	SI	NO

Tabla 33. Descripción de los 7 pacientes que presentaron sangrado postoperatorio

Reint: Reintervención; Transf: transfusión de hemoderivados; Mortal: mortalidad

M: masculino; F: femenino; VATS: cirugía torácica videoasistida

- PROFILAXIS CON HEPARINA DOMICILIARIA SI
- PROFILAXIS CON HEPARINA DOMICILIARIA NO

8. UTILIDAD DE LOS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA EN EL GRUPO DE PACIENTES CON HBPM DOMICILIARIA

Se seleccionan sólo los pacientes que han recibido heparina de bajo peso molecular en su domicilio, obteniendo una muestra de 125 pacientes. Se analizan los resultados obtenidos en la determinación de D-dímero y en la realización de ecografía Doppler a las cuatro semanas del alta hospitalaria.

8.1. DETERMINACIÓN DE D-DÍMERO

Se realiza un contraste de hipótesis de igualdad de medidas, concluyendo que los valores medidos de D-dímero se pueden asumir iguales en los grupos que padecen ETV y los que no padecen ETV ($p=0,723$).

Los siguientes gráficos, gráfico de cajas y gráfico de dispersión, respectivamente, muestran el comportamiento de D-dímero en los dos grupos:

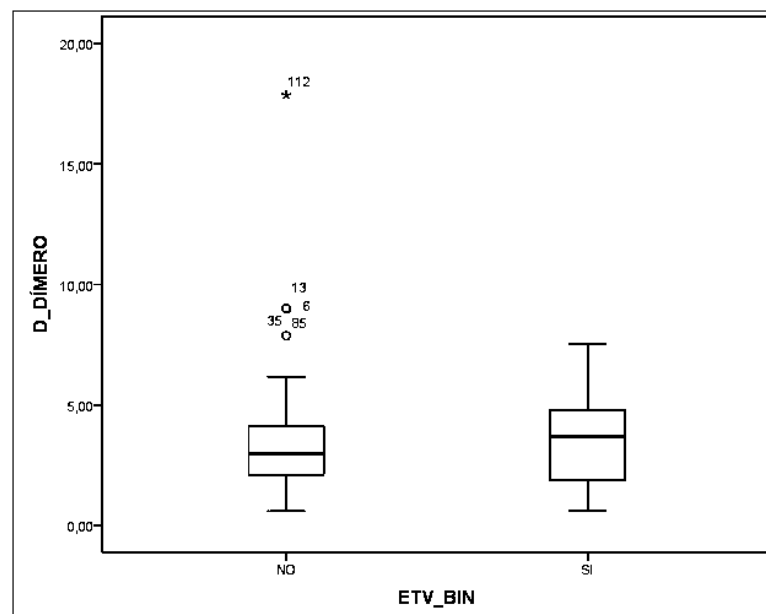


Gráfico 14. Gráfico de cajas - comportamiento de las cifras de D-Dímero en los dos grupos estudiados.

En el gráfico de cajas se observa que hay unos individuos que no padecen ETV con valores muy altos de D-dímero. Pero también se observa claramente que las cajas de los dos grupos se solapan completamente, lo que significa igualdad de distribución.

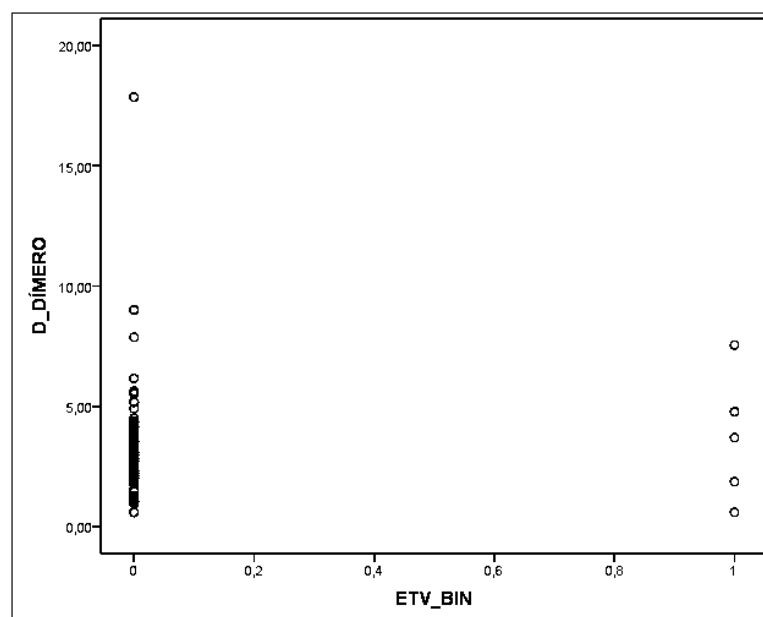


Gráfico 15. Gráfico de dispersión - comportamiento de las cifras de D-Dímero en los dos grupos estudiados.

8.2. EXPLORACIÓN FÍSICA DE MIEMBROS INFERIORES

Ningún paciente de los que recibieron HBPM domiciliaria y a los que se realizó una exploración física de MMII, presentó signos de TVP. Por tanto, no es posible determinar la utilidad de este método como diagnóstico precoz.

8.3. ECO DOPPLER DE MIEMBROS INFERIORES EN PACIENTES ASINTOMÁTICOS

Se realizaron 106 pruebas de imagen. Diecinueve pacientes no se sometieron a la exploración por cuestiones administrativas (pacientes pertenecientes al Hospital Príncipe de Asturias, Hospital de Coslada y coincidencia con la huelga sanitaria madrileña de 2013). Sólo en un paciente se encontraron signos compatibles con trombosis venosa profunda. Debido a los pocos casos que hay el resultado del contraste no se puede realizar. No es posible por tanto, determinar la utilidad de la ECO DOPPLER como método de diagnóstico precoz de ETV.

			ECO DOPPLER EN PACIENTES ASINTOMÁTICOS			TOTAL
			CON SIGNOS DE TVP	SIN SIGNOS DE TVP	EXPLORACIÓN NO REALIZADA	
TVP	SI	Recuento	1	0	0	1
		% dentro de TVP	100%	0%	0%	100%
	NO	Recuento	0	105	19	124
		% dentro de TVP	0%	87,4%	15,3%	100%
TOTAL		Recuento	1	105	19	125
		% dentro de TVP	0,8	84%	15,2%	100%

Tabla 34. Recuento de resultados de ECO DOPPLER como método de detección precoz de TVP.

V. DISCUSIÓN

1. HOMOGENEIDAD DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS

La muestra de nuestro estudio la conforman 250 pacientes. Distribuidos en un grupo prospectivo de 125 casos recogidos desde marzo de 2011 a marzo de 2013 que habían recibido profilaxis antitrombótica en su domicilio y 125 pacientes que formaban parte del grupo control, aquellos operados en el último año de profilaxis antitrombótica solamente a nivel hospitalario.

En todas las variables analizadas a nivel de antecedentes personales y epidemiológicos, localización y diagnóstico de la lesión, parámetros preoperatorios, vía de abordaje, procedimiento quirúrgico, tiempo quirúrgico empleado, drenajes colocados, estancia media hospitalaria y complicaciones postoperatorias, se comprobó una extensa homogeneidad entre ambos grupos de estudio.

Se observaron las siguientes diferencias estadísticamente significativas: un mayor registro de hábito tabáquico (78,4% frente a 63,2%; $p=0,008$) y de neoplasias (80,6% frente a 70,4%; $p=0,020$) en el grupo con profilaxis domiciliaria; y en la cohorte sin profilaxis domiciliaria se analizaron más complicaciones pleuropulmonares (14,4% frente a 25,6%; $p=0,040$) y se describieron el total de las reintervenciones quirúrgicas ($p=0,013$).

2. ¿EXISTE UNA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA A LA HORA DE DESARROLLAR ETV EN FUNCIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN DE PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA DOMICILIARIA EN LOS PACIENTES A ESTUDIO?

Se ha demostrado que la tromboprofilaxis es altamente efectiva en pacientes hospitalizados, especialmente en subgrupos de alto riesgo como son los pacientes con enfermedad oncológica (69) (104). Además, los que se someten a una cirugía pueden desarrollar una ETV mucho después de la intervención quirúrgica (105). En el caso de cirugía torácica, representa una carga clínica sustancial y el riesgo continúa aumentando más allá del alta hospitalaria (106). Por ejemplo, en una cohorte de pacientes sometidos a neumonectomía la incidencia de ETV alcanzó un máximo de siete días después de la cirugía, momento en el que la mayoría ya había sido dado de alta. Similarmente en RISTOS (69), estudio prospectivo observacional de 2373 pacientes sometidos a cirugía oncológica, el 40% de los ETV postoperatorios se producían 21 días después de la intervención. En nuestro trabajo se constató una prevalencia global de enfermedad tromboembólica del 2,8%. Y el 85,7% de los casos se registraron al alta.

2.1. DURACIÓN/TIEMPO DE LA PROFILAXIS

Existe cierta controversia en torno a la duración de la profilaxis. Los ensayos clínicos, como el ensayo Enoxacan II (107), han demostrado la seguridad y la eficacia en la prevención de la ETV a través de la profilaxis prolongada de enoxaparina a 30 días en pacientes de alto riesgo postquirúrgico. Reduciendo en un 55% - 60% la ETV postoperatoria en los pacientes operados por cáncer de pulmón, lo que podría resultar en una disminución significativa de hasta 17000 dólares por evento de los costes que suponen el diagnóstico y tratamiento de las complicaciones inherentes a la tromboembolia (92).

En nuestro estudio prescribimos profilaxis antitrombótica con HBPM (Enoxaparina) a 125 pacientes de cirugía torácica, durante 3 semanas a partir del alta. Registramos la prevalencia de ETV de forma prospectiva y la

comparamos con la obtenida en la cohorte histórica sin HBPM domiciliaria. El objetivo era conocer si la tromboprofilaxis domiciliaria después del alta en los pacientes sometidos a una intervención quirúrgica de nuestra especialidad, podía ofrecer ventajas en el desarrollo de ETV. Una vez analizados los resultados, no se pudo concluir que la extensión de la tromboprofilaxis pudiese prevenir el desarrollo de ETV en el período perioperatorio ($p=0,446$); sin embargo, sí resultó significativo el tiempo de exposición para su desarrollo ($p=0,010$). Los pacientes diagnosticados de ETV tuvieron una media de $15,25 \pm 10$ días de profilaxis y los que no padecieron ningún evento tromboembólico mantuvieron la profilaxis durante $26,83 \pm 12$ días.

El beneficio de mantener profilaxis con HBPM al alta, se constata en publicaciones de diversas áreas quirúrgicas. La literatura en el campo de la cirugía torácica es escasa. En un metaanálisis de cirugía mayor abdominal (108) (por enfermedad neoplásica en el 70,6% de los pacientes) se revisaron sistemáticamente los estudios clínicos aleatorios controlados que compararon la seguridad y la eficacia del uso prolongado de HBPM (de tres a cuatro semanas después de la cirugía), frente a la profilaxis convencional en el hospital. Se pudo concluir que la profilaxis extendida debía ser considerada como una estrategia segura y útil para prevenir la ETV en cirugía abdominal mayor de alto riesgo; ya que este tipo de profilaxis redujo significativamente la incidencia de ETV, 5,93% (23/388) frente a 13,6% (55/405), RR 0,44 (IC 95% 0,28 - 0,7).

Esta conclusión también la apuntaron Huo et al (109), en una amplia revisión sobre pacientes de alto riesgo a nivel clínico y quirúrgico. Con los estudios analizados descubrieron que la tromboprofilaxis prolongada (28-45 días) con HBPM podía reducir el riesgo de ETV en pacientes de alto riesgo. En los metaanálisis separados, la tromboprofilaxis de duración extendida con HBPM se asoció con reducciones significativas en el desarrollo de ETV sintomática en comparación con la tromboprofilaxis de duración estándar en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor OR 0,38 (IC 95%, 0,24- 0,61) o cirugía mayor abdominal y pélvica OR 0,22 (IC 95%: 0,06-0,80). En el campo de la cirugía ortopédica coinciden con esta línea de profilaxis extendida Hull et al (110). Realizaron una revisión sistemática de ensayos doble ciego de pacientes sometidos a cirugía de artroplastia de cadera. En comparación con el placebo, la profilaxis extrahospitalaria con HBPM prolongada, disminuyó de forma

significativa la frecuencia de todos los episodios de trombosis venosa profunda, de trombosis venosa proximal y tromboembolismo venoso sintomático.

En la especialidad que compete a nuestro estudio, la publicación de Hachey et al (92) que evaluaba los eventos tromboembólicos en cirugía torácica con profilaxis extendida, obtiene unos resultados mejores a los obtenidos en nuestro análisis, con ningún registro de ETV al alta, resultado por el cual afirman, que la implementación de un protocolo de evaluación de riesgo de ETV con profilaxis de curso extendido en pacientes de alto riesgo es seguro y factible. El estudio constaba de 126 pacientes quirúrgicos de cirugía torácica. Estableciendo un protocolo similar al llevado a cabo en nuestro trabajo, a los considerados de alto riesgo se prescribieron un total de 30 días de profilaxis de enoxaparina diaria postoperatoria y los pacientes de riesgo moderado recibieron un total de 10 días de profilaxis.

Di Nisio et al (106) ante la sensación de incertidumbre en torno a la trombopprofilaxis primaria en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca y torácica elaboraron una revisión para la Cochrane (el análisis más completo hasta la fecha relacionado con la profilaxis de la ETV en el postoperatorio de cirugía torácica). Se registraron 15 ETV sintomáticos en 2890 participantes (seis estudios de cirugía torácica). En el estudio más grande que evaluó la heparina no fraccionada frente a un control inactivo, las tasas de ETV sintomática fueron de 0,7% frente a 0%, respectivamente, dando un RR de 6,71 (IC del 95%: 0,40 a 112,65). Aunque concluyen que las pruebas relativas a la eficacia y seguridad de la trombopprofilaxis en la cirugía cardíaca y torácica son limitadas; ya que a menudo faltaban datos importantes como embolia pulmonar o hemorragia mayor y teniendo en cuenta que no se pueden extraer conclusiones, es preferible una evaluación de riesgo de enfermedad tromboembólica caso por caso.

Con la premisa de que no se han establecido las directrices para la profilaxis antitrombótica en cirugía torácica Agzarian et al (111), elaboraron una encuesta a los profesionales canadienses (cirujanos torácicos, anestesiólogos torácicos y expertos en trombosis) con respecto a los factores de riesgo perioperatorios de ETV, el impacto de esos factores en la selección de profilaxis extendida, el tipo de profilaxis preferida y el momento de inicio y duración de la trombopprofilaxis. Llegaron a la conclusión que existe acuerdo respecto a la mayoría de los factores de riesgo de ETV, el momento de inicio de la profilaxis,

los agentes utilizados o los factores de riesgo que obligan a la profilaxis extendida. El único parámetro temporal que mostró concordancia entre todos los encuestados fue la administración de profilaxis farmacológica hasta el alta hospitalaria. Como mantenían todos los pacientes de nuestra muestra. No se llegó a un acuerdo sobre el momento (antes, intra o post-operatorio) del inicio de la tromboprofilaxis. Más importante aún, no hubo acuerdo sobre el uso de la profilaxis extendida más allá del punto de alta hospitalaria.

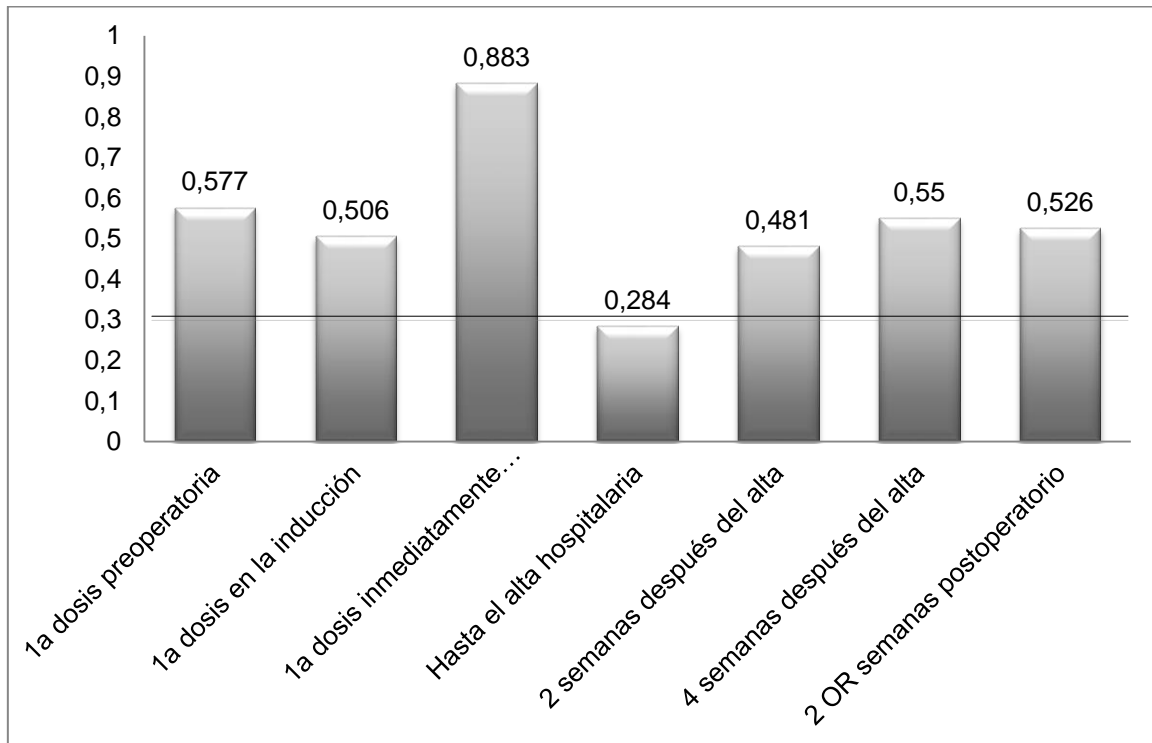


Figura 26. Consenso sobre el momento de la iniciación y la duración de la profilaxis de ETV con HBPM en la población quirúrgica torácica. Adaptada de Agzarian et al (111).

En una publicación anterior, el mismo autor había señalado la importancia de la profilaxis al alta, ya que había registrado una tasa de ETV del 12,1% al mes aproximado de la intervención por cáncer broncogénico, a pesar de la administración de HBPM (112). Resultando una prevalencia mayor que la obtenida por nosotros, aunque el análisis Agzarian incluía únicamente a pacientes neoplásicos.

En un intento de clarificar el desarrollo de ETV a pesar de la tromboprofilaxis en cirugía torácica, Papageorgiou et al (113), investigaron los

marcadores de hipercoagulabilidad en pacientes con adenocarcinoma localizado, las modificaciones inducidas por la lobectomía y la administración de enoxaparina. Concluyeron que la resección de masa tumoral se relaciona con la atenuación de la generación de trombina, que se inhibe por la tromboprolifaxis postoperatoria con enoxaparina. La respuesta a la enoxaparina no se predice por la concentración de la actividad anti-Xa en plasma y la evaluación de la generación de trombina durante la profilaxis permite identificar pacientes con alta hipercoagulabilidad plasmática residual, dato que se puede utilizar a la hora de prolongar la profilaxis. Para conocer también el estado de hipercoagulabilidad en cirugía torácica y poder aportar la tromboprolifaxis más adecuada, Attaran et al (114) estudiaron prospectivamente 30 pacientes con cáncer de pulmón primario y 30 con enfermedad pulmonar benigna, de forma aleatoria les asignaron 40 mg de HBPM subcutánea una o dos veces al día y monitorizaron su estado de coagulación se monitorizó con tromboelastografía preoperatoria y postoperatoria durante 3 días consecutivos. Y demostraron que la mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón, en su estudio no eran hipercoagulables.

Los pacientes que se someten a una cirugía torácica presentan un subconjunto único de factores de riesgo: neoplasias malignas, en ocasiones avanzadas, comorbilidad adicional, resecciones extensas con alto riesgo de complicaciones, necesidad de hospitalización y reposo. Las recomendaciones más relevantes para la prevención de los eventos tromboembólicos en especialidad quirúrgica se proporcionan en la novena edición de la ACCP, pero se determinaron basándose en sólo dos ensayos prospectivos antiguos (115) (116) y varias publicaciones retrospectivas (66). Esto demuestra la falta de estudios de calidad disponibles para la creación de directrices y destaca la necesidad de una investigación exhaustiva para determinar la eficacia y la seguridad de la profilaxis en esta población de pacientes. Los resultados obtenidos en nuestro análisis dan soporte a la necesidad que tienen determinados pacientes de realizar profilaxis antitrombótica extendida.

2.2. ADHERENCIA TERAPÉUTICA

En nuestro estudio la adherencia del paciente a la profilaxis con enoxaparina después del alta fue del 77,6%. En la literatura quedan reflejadas cifras aún mejores 97,2% o 100%. Son las obtenidas por Hachey et al (92) y por Patel et al (117). El primer artículo basado en la profilaxis extendida realizada en pacientes de alto riesgo operados de cáncer de pulmón y el segundo artículo que evaluaba la adherencia terapéutica durante 28 días después de la cirugía para el cáncer colorrectal (según las guías del Instituto Nacional de Excelencia Clínica) en comparación con un curso estándar de 6-10 días.

En un estudio reciente de Schmeler et al (118) en MD Anderson, se evaluó la profilaxis del ciclo extendido (30 días) en pacientes oncológicos ginecológicos. Se consiguió un 78% de reducción en ETV postoperatorio en esta población (de 2.7% a 0.5%) y mediante seguimiento telefónico se identificó una tasa de adherencia del 79% con enoxaparina. Similar a la hallada en nuestro trabajo.

Los estudios previos describen un conjunto diverso de factores de riesgo que influyen en cada sujeto para continuar o no un tratamiento médico. Valle et al (119) proporcionan un marco útil para entender los factores que influyen en el paciente: factores individuales (edad, origen étnico), nivel socioeconómico, nivel de salud, causa médica que condiciona la prescripción del medicamento, características del tratamiento, así como la calidad de la comunicación personal sanitario-paciente.

Arcelus et al (120), reconocen una brecha entre la profilaxis de la ETV en la vida real y las recomendaciones del ACCP 2008. Por lo que inciden en realizar una prescripción mejorada de la tromboprofilaxis extendida, para asegurar el cumplimiento de las directrices internacionales. También Kahn et al en su análisis de 868 pacientes ambulatorios con profilaxis antitrombótica encuentran resultados que sugieren pueda haber brechas importantes en el uso de la tromboprofilaxis para prevenir la ETV.

A pesar de la variaciones perioperatorias y de la comorbilidad de los pacientes tratados en nuestra muestra, este estudio demostró altas tasas de adherencia a profilaxis antitrombótica con HBPM, enoxaparina, lo que apoya la aplicabilidad general de esta prevención.

3. FACTORES DE RIESGO INDEPENDIENTES PARA EL DESARROLLO DE ETV EN EL POSTOPERATORIO DE CIRUGÍA TORÁCICA

La 8ª Conferencia del ACCP (54) sobre la ETV refiere que la mayoría de los pacientes hospitalizados presentan factores de riesgo de ETV. Así, el ingreso de un paciente en un servicio quirúrgico, fundamentalmente durante el postoperatorio, supone un elevado riesgo de ETV. La mayoría de estos eventos son asintomáticos, no es sencillo predecir qué pacientes de riesgo presentarán complicaciones tromboembólicas sintomáticas y además, realizar una detección precoz mediante exploración física o pruebas no invasivas no resulta efectivo, como se discutirá más adelante, en nuestro estudio.

Con esta premisa y valorando la ETV como un problema epidemiológico, para tomar la decisión profiláctica más adecuada (indicación, método, dosis y duración) es de vital importancia conocer cuáles son los factores de riesgo implicados en el desarrollo de ETV. De hecho estamos posiblemente ante una de las complicaciones y causas de muerte postoperatoria más fácilmente prevenibles.

Existen numerosas situaciones favorecedoras o factores de riesgo, frecuentemente asociados (etiología multifactorial). Podemos encontrar factores de riesgo individuales que se dividen en intrínsecos (predisponentes) y extrínsecos (desencadenantes). Los primeros se subdividen a su vez en genéticos y adquiridos; generalmente son permanentes aunque algunos pueden ser modificables (por ejemplo, la obesidad). Por el contrario, los factores desencadenantes suelen ser transitorios (la cirugía es uno de ellos y motivo de este análisis). La interacción de los factores induce la aparición de eventos tromboembólicos, sobre todo en pacientes donde no se cumplen los protocolos profilácticos (Figura 27).

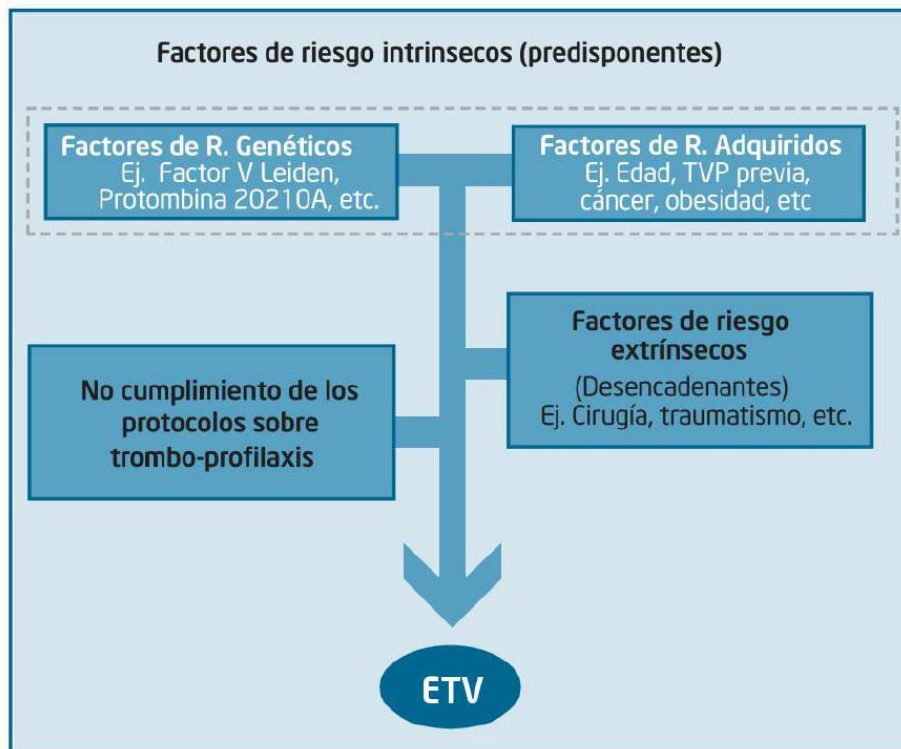


Figura 27. Interacción de los diferentes factores de riesgo, para el desarrollo de un evento tromboembólico venoso (ETV) (2).

Aunque los factores de riesgo comunes para el tromboembolismo venoso son bien conocidos, existen pocos datos sobre el impacto clínico de la ETV en pacientes postoperatorios fuera de los estudios controlados.

Es por eso que realizamos en nuestro estudio un análisis comparativo de la incidencia de ETV en ambos grupos de estudio, en función de un total de 23 variables demográficas, preoperatorias, quirúrgicas y postoperatorias. La estancia media hospitalaria se relacionó con el desarrollo de ETV tanto en el grupo con profilaxis antitrombótica domiciliaria ($16,6 \pm 27$; $p=0,012$) como en el que no tenía profilaxis extendida ($13 \pm 9,8$; $p=0,018$). Por lo tanto requerir una estancia hospitalaria prolongada, se interpreta como una variable relacionada con el desarrollo de ETV.

Además en el grupo que mantuvo la profilaxis antitrombótica en su domicilio se describieron las siguientes variables asociados con el desarrollo de ETV: intervención quirúrgica por afección neoplásica ($p=0,048$), la localización pulmonar de la lesión objeto de la cirugía ($p=0,037$), un abordaje quirúrgico no

VATS ($p=0,050$) y cirugías largas de más de cuatro horas ($252 \pm 111,4$; $p=0,036$).

Para concretar los factores de riesgo de ETV en los pacientes sometidos a una intervención quirúrgica programada en el ámbito de la cirugía torácica, realizamos un análisis multivariante, teniendo en cuenta el total de la muestra y obteniendo los siguientes resultados:

3.1. Patología a nivel pulmonar

El riesgo de padecer un episodio de enfermedad tromboembólica en aquellos que padecían una patología a nivel pulmonar, era más de 6 veces superior a aquellos que presentan una afectación mediastínica, pleural o en la pared torácica (OR 6,62; I.C.95% 1,30-34).

3.2. Procedimiento quirúrgico

También el tipo de cirugía practicada predisponía al desarrollo de tromboembolismo. El riesgo estimado de que una paciente sometido a una resección mayor (neumonectomía, bilobectomía, lobectomía, timectomía, desbridamiento y decorticación) era de 13 veces superior a aquellos sometidos a una resección menor (segmentectomía, resección atípica o cuña, biopsia, tumorectomía) (OR 13,86; I.C.95% 1,78-37,73).

El diagnóstico de neoplasia en un 90,9% de los pacientes afectados por ETV y la relación con una resección extendida (en este caso neumonectomía) también se concluye en el estudio nacional publicado (96) con la mayor muestra de pacientes sometidos a una cirugía torácica programada (6004 pacientes).

En los resultados obtenidos en cuanto al abordaje quirúrgico, el abordaje no VATS suponía una variable relacionada con el desarrollo de ETV. Piiriu et al (91), no lo analizan como tal, pero sí describieron que en los pacientes sometidos a mediastinoscopia o resecciones pulmonares llevadas a cabo por VATS, mejora la morbilidad atribuible a la ETV. Los datos del estudio aleatorizado del *American College of Surgeons Oncology Group* Z0030 sobre 964 pacientes comparando los resultados de la lobectomía VATS versus toracotomía, no hay una significación estadística en cuanto al desarrollo de EP (95).

3.3. Estancia media

Cada día de estancia media supone un aumento del riesgo para el desarrollo de ETV (OR 1,40; I.C.95% 1,33-1,56).

Según De Martino et al (121), en el caso de la cirugía por cáncer de pulmón recoge una incidencia durante los primeros 30 días postoperatorios de ETV del 2,3%. Además, coincide con nuestros resultados, en que la variación del riesgo de ETV en los pacientes sometidos a una resección quirúrgica no sólo depende del tipo de cáncer, sino también de la magnitud de la cirugía necesaria para la resección y establece la estancia hospitalaria (mayor de una semana) como uno de los grandes factores de riesgo asociado a la tromboembolia.

3.4. Tiempo empleado en la cirugía

Las horas empleadas en la intervención también influyen el desarrollo de ETV. Además como se veía en el apartado anterior va aumentando el riesgo a medida que se incrementa el tiempo de cirugía (OR 1,30; I.C.95% 1,20-1,64).

El tiempo quirúrgico también es un factor de riesgo para el desarrollo de ETV en el estudio de Gangireddy et al (122). Tras evaluar las variables demográficas y clínicas perioperatorias asociadas con la aparición de ETV sintomática postoperatoria (45 variables preoperatorias, 17 intraoperatorias y 33 postoperatorias) sobre un total de 75771 pacientes (sometidos a cirugía vascular, general, torácica y traumatológica). Llegaron a la conclusión que además de los factores de riesgo previamente reconocidos, aquellos pacientes con complicaciones postoperatorias de naturaleza infecciosa, hemorragia o infarto agudo de miocardio están en riesgo particular (Tabla 35).

Trombosis venosa profunda	Embolia pulmonar
Albúmina*	Edad (x año)
Diabetes mellitus*	Infección urinaria*
Mayor duración operación (x horas)	Corticosteroides
Infección urinaria*	Transfusión > 4 unidades*
Neumonía*	Neumonía*
Transfusión > 4 unidades*	Parada cardíaca*

Variables que se asocian con un aumento de la mortalidad*

Tabla 35. Factores de riesgo independientes asociados a ETV sintomática postoperatoria y mortalidad postoperatoria, según Gangireddy et al(122)

En la reciente publicación de Agzarian et al (111), que trata sobre una amplia encuesta sobre factores de riesgo y profilaxis antitrombótica, todos los encuestados (cirujanos torácicos, anestesiistas torácicos y expertos en trombosis de todo Canadá) demostraron un fuerte acuerdo en la identificación de los factores de riesgo para ETV. En la figura 28 se describen los ítems puntuados como factores de riesgo: historia previa de ETV, malignidad, trombofilia, inmovilización, cirugías de larga duración, obesidad, resecciones ampliadas, esofaguectomía, quimioterapia de inducción, historia familiar de ETV, neumonectomía y ser mayor de 75 años. La radioterapia previa, creó controversias (figura 28).

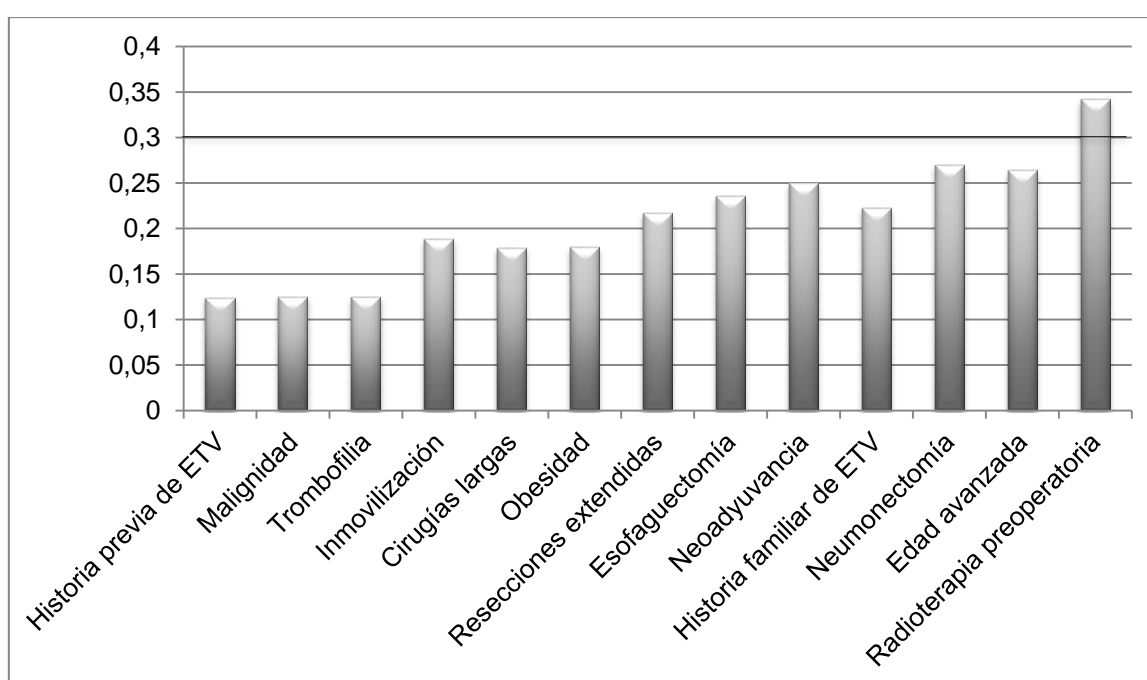


Figura 28. Consenso sobre los factores de riesgo preoperatorios y perioperatorios que los encuestados creen que contribuyen al desarrollo de ETV en la población quirúrgica torácica. Adaptada de Agzarian et al (111).

Esta percepción inicial de los profesionales relacionados con la cirugía torácica, se corrobora con los resultados obtenidos en nuestro estudio. Identificando la afectación neoplásica como una variable relacionada con el desarrollo de ETV y el tipo de resección y el tiempo de cirugía como factores de riesgo.

Sin embargo en el mismo estudio (111), a la hora de argumentar los factores de riesgo que el profesional habría que tener en cuenta para prescribir una profilaxis antitrombótica extendida, se manifiestan las discrepancias que existen a este respecto. Sólo hay acuerdo en tres factores de riesgo: diagnóstico de cáncer, obesidad, historia previa de ETV e inmovilización.

En el trabajo de Hachey et al (92), evaluaron si el modelo de Caprini podía estratificar a los pacientes sometidos a una resección pulmonar y poder realizar una profilaxis antitrombótica más adecuada.

Factor de riesgo según Caprini	Puntuación
Edad 40-59 (y)	1
Función pulmonar anormal	1
Infarto agudo de miocardio (<1 mes)	1
Índice de masa corporal 30 (kg / m2)	1
Insuficiencia cardíaca congestiva (<1 mes)	1
Historial de enfermedad inflamatoria intestinal	
Antecedentes de cirugía mayor previa (<1 mes)	1
Complicaciones del embarazo	
Uso de anticonceptivos orales o Terapia hormonal sustitutiva	1
Sepsis (<1 mes)	1
Enfermedad pulmonar aguda grave (<1 mes)	1
Piernas hinchadas	1
Venas varicosas	1
Edad 60 - 74 (y)	2
Acceso venoso central	2
Reposo en cama (> 72 h)	2
Cirugía abierta mayor (>45 min)	2
Cáncer activo	2
Cáncer previo, excepto piel no melanoma	2
Edad 75 (y)	3
Historia de ETV 3	3
Antecedentes familiares de ETV	3
Quimioterapia	3
Anticuerpo anticardiolipina positivo	3
Anticoagulante lúpico positivo	3
Lesión aguda de la médula espinal (<1 mes)	3
Cirugía mayor (6 h)	3

Tabla 36. Puntuación de Caprini utilizada por Hachey et al para estratificar el riesgo de ETV, en el postoperatorio de pacientes sometidos a una resección pulmonar (92)

Los factores de riesgo (según la clasificación de Caprini) más estrechamente asociados con un ETV durante el postoperatorio fueron sepsis postoperatoria, historia de enfermedad pulmonar aguda grave (infección respiratoria), así como insuficiencia cardíaca congestiva, venas varicosas, piernas hinchadas y acceso venoso central.

Las puntuaciones del modelo de evaluación se correlacionaron con una mayor probabilidad de eventos de ETV. Describieron una incidencia total de ETV del 10,3% en el grupo de alto riesgo (suma de factores a partir de 9 según la tabla 38). En este estudio no objetivaron la estancia media y el tiempo quirúrgico, como factores de riesgo.

4. SEGURIDAD DEL USO DE HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR EN EL POSTOPERATORIO DE CIRUGÍA TORÁCICA

La base teórica de la tromboprofilaxis radica en la compensación entre el riesgo/beneficio de la prevención de las ETV sintomáticas y las complicaciones que pueda originar su administración.

Para evaluar la seguridad del uso de heparinas de bajo peso molecular en el postoperatorio de cirugía torácica, nuestro estudio registró el número de reacciones alérgicas producidas y el requerimiento de transfusión de concentrados de hematíes y/o reintervención quirúrgica por sangrado postoperatorio. Siempre teniendo en cuenta, que todos los pacientes incluidos recibieron al menos durante su estancia hospitalaria, profilaxis antitrombótica con Enoxaparina (40mg/24 horas). La profilaxis se inició 24 horas después a la intervención quirúrgica.

4.1. REACCIÓN ALÉRGICA

Dos pacientes de la muestra (0,8% del total) presentaron un dudoso exantema en la zona de punción a los 15 y a los 25 días. Sin ninguna repercusión sistémica. Esta baja tasa de reacciones alérgicas también se observa en un estudio realizado por Janni et al. En este caso se comparaba la efectividad y tolerancia de varios tipos de HBPM. De un total de 188 pacientes, sólo se presentó un caso de reacción alérgica. El paciente realizaba profilaxis con dalteparina (123).

El hecho de que la reacción cutánea apareciese de forma tardía con respecto a su administración, también se subrayaba en otro estudio. La publicación del *Annals of Dermatology and Venereology*, concluía que existe una mayor frecuencia de reacciones de hipersensibilidad retardada a las heparinas, en comparación con la reacción inmediata. La forma de presentación más común de esta serie fue el eczema localizado y la enoxaparina el tipo de HBPM responsable en la mayoría de las ocasiones (13/19) (124).

La baja tasa de reacciones de hipersensibilidad, que presentaron los pacientes de nuestro estudio, extrapolables además a los resultados publicados en la literatura, confirman la seguridad de la profilaxis con HBPM.

4.2. SANGRADO POSTOPERATORIO

En nuestro análisis, las complicaciones hemorrágicas se produjeron en el postoperatorio inmediato, donde todos los pacientes estaban bajo la profilaxis antitrombótica. Siete pacientes (2,8%) precisaron transfusión de hemoderivados, pero sólo 3 pacientes requirieron una reintervención quirúrgica para evacuar el hemotórax y solventar el sangrado (1,2%). Todos los pacientes que presentaron esta complicación, padecían un adenocarcinoma de pulmón excepto un caso de timoma mediastínico y exceptuando una resección atípica por VATS, el resto de pacientes fueron objeto de una resección mayor con un abordaje abierto.

Según el sistema de clasificación gradual de morbilidad y mortalidad torácica (TM&M *classification system*) (125), basado en clasificación *Clavien-Dindo*, el sangrado postoperatorio se considera una complicación mayor, IIIb. Los grados III y IV son complicaciones importantes que requieren intervención quirúrgica o soporte vital, mientras que I y II incluyen complicaciones menores que no requieren terapia o solamente intervención farmacológica. Las complicaciones grado V suponen la muerte del paciente.

Los estudios publicados recogen una tasa de reintervención quirúrgica por sangrado, comparable a la obtenida en nuestra serie. Sin embargo, no hacen referencia al tipo de profilaxis antitrombótica llevada a cabo. Sobresalen los resultados de Falcoz et al (126), estudiando 28771 lobectomías registradas entre 2007 y 2013 en la base de datos de la *European Society of Thoracic Surgeon* (ESTS), con una tasa de sangrado postoperatorio del 1,73%, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre la toracotomía (1,8%) y el abordaje VATS (1,5%).

Resultados similares a los nuestros obtuvieron Paul et al (127), en el análisis de 6323 lobectomías de la base de datos de la Sociedad de Cirujanos Torácicos (STS), que concluyeron un porcentaje global de transfusión de sangre del 1,43%. Con un aumento estadísticamente significativo en el grupo de las toracotomías (4,7%, $p=0,0028$) con respecto al abordaje mínimamente invasivo.

De los análisis que evalúan de forma específica los efectos adversos de la profilaxis antitrombótica en cuanto al sangrado postquirúrgico encontramos resultados diversos. En un metaanálisis (108) que estudiaba la incidencia de ETV y sangrado en pacientes sometidos a cirugía mayor abdominal con

profilaxis antitrombótica, no encontraron diferencias significativas en la hemorragia mayor o menor entre los dos grupos: 3,85% (21/545) en el grupo de profilaxis ampliada versus 3,48% (19/559) en el grupo de profilaxis convencional. En otra revisión (109) para evaluar la tromboprofilaxis extendida con HBPM después del alta en pacientes de alto riesgo clínicos y quirúrgicos, hubo una gran heterogeneidad en las tasas de sangrado mayor y menor. Se registraron una tasa generalmente baja (<1%) de aparición de acontecimientos hemorrágicos clínicamente relevantes, particularmente durante la profilaxis prolongada.

En nuestra especialidad destacan los siguientes: Hachey et al (92), trataba de estratificar el riesgo de ETV en 126 pacientes de cirugía torácica y el sangrado postoperatorio tras la administración de profilaxis con HBPM. No se registró ningún evento hemorrágico, por lo que su tasa de sangrado postoperatorio es menor a la nuestra. También una revisión publicada por la Cochrane Library (106), evaluaba los efectos de la tromboprofilaxis sobre la incidencia de ETV sintomática y sangrado mayor en pacientes sometidos a cirugía cardíaca o torácica, en siete ensayos randomizados (3359 pacientes) a cargo de esta última. No se hallaron pruebas suficientes para determinar si había una diferencia en el riesgo de hemorragia mayor. De todos los artículos revisados, sólo dos estudios analizaron este aspecto. En uno de ellos se comparaba la dosis fija frente a la heparina de bajo peso molecular ajustada por peso (2,7% versus 8,1%, RR 0,33; IC del 95%: 0,07 a 1,60) y en el otro heparina no fraccionada versus heparina de bajo peso molecular (6% y 4%, RR 1,50; IC del 95%: 0,26 a 8,60).

No se puede determinar por el tipo de estudio que hemos llevado a cabo, si la profilaxis antitrombótica contribuye a un aumento en el riesgo de sangrado, pero valorando los datos publicados, comparables a los obtenidos en nuestra cohorte, podría determinarse que la administración de enoxaparina es segura. No obstante, siguiendo la última edición de la ACCP (66) (128), se recomienda el empleo de escalas de riesgo de hemorragia en pacientes sometidos a anticoagulación (*Bleeding Risk Index* -BRI). De esta forma, se puede tomar la mejor decisión profiláctica en base a la medición de estos dos riesgos siempre presentes y asociados (hemorragia y ETV) caso por caso.

Kearon et al (33) determinan el riesgo de hemorragia en bajo (incrementa el

riesgo 1%), moderado (incrementa el riesgo 2%) o alto (incrementa el riesgo 8%) en función de la no presencia, presencia de un factor o más de uno, de los siguientes: edad > 65 años, edad > 75 años, hemorragia previa, cáncer, cáncer metastásico, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, trombocitopenia, ictus previo, diabetes mellitus, anemia, antiagregantes plaquetarios, pobre control de la anticoagulación, comorbilidad y reducción de la capacidad funcional, cirugía previa, caídas frecuentes, abuso del alcohol. Asociando el riesgo de ETV, con la estratificación postulada por Caprini (67), la ACCP desarrolla las siguientes recomendaciones profilácticas (33):

Riesgo de ETV sintomática	Riesgo de hemorragias mayores	
	Riesgo promedio (1%)	Riesgo alto (2%)
Muy bajo (< 0,5%)	No precisa profilaxis	No precisa profilaxis
Bajo (1,5%)	Profilaxis mecánica	Profilaxis mecánica
Moderado (3%)	HBPM o profilaxis mecánica	Profilaxis mecánica
Alto (6%)	HBPM más profilaxis mecánica.	Profilaxis mecánica. Añadir HBPM cuando el riesgo de hemorragia disminuya
Alto + cirugía por cáncer	HBPM más profilaxis mecánica. Extender HBPM tras el alta 4 semanas (desde la intervención)	Profilaxis mecánica. Añadir HBPM cuando el riesgo de hemorragia disminuya
Alto + HBPM/HNF contraindicadas	Fondaparinux o AAS + profilaxis mecánica	Profilaxis mecánica. Añadir HBPM cuando el riesgo de hemorragia disminuya

Tabla 37. Recomendaciones de tromboprofilaxis en cirugía, según los diferentes grupos de riesgo (ACCP 2012) (33)

5. RECOMENDACIONES DE PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA EN CIRUGÍA TORÁCICA

Recordando las recomendaciones de la 9ª edición del American College of Chest Physicians (ACCP) (66) de la American Society of Clinical Oncology (ASCO-2013) (73) y teniendo en cuenta los resultados obtenidos en nuestro estudio que como se vio anteriormente son extrapolables a la bibliografía publicada al respecto, podemos señalar los siguientes aspectos para mantener una adecuada profilaxis antitrombótica en los pacientes sometidos a cirugía torácica:

¿Qué profilaxis llevar a cabo?

- La mayoría de los pacientes sometidos a cirugía torácica son de riesgo moderado o alto (ver tabla 13 y 38 -factores de riesgo según Caprini)
- Para los pacientes con **riesgo moderado** de ETV (puntuación de Caprini entre 1 y 2) sin riesgo elevado de complicaciones hemorrágicas, se recomienda utilizar HBPM (grado 2B), HNF (grado 2B) o profilaxis mecánica, con un uso optimizado de la CNI (grado 2C) sobre la no utilización de profilaxis (66).
- Para los pacientes sometidos a cirugía torácica con **alto riesgo trombótico** (puntuación de Caprini >5) y sin elevado riesgo hemorrágico, se recomienda utilizar HNF (grado 1B) o HBPM (grado 1B). Además, se sugiere añadir las MCE o CNI a la profilaxis farmacológica (grado 2C) (66).
- No hay diferencias de resultados en el tipo de HBPM a utilizar(2). En nuestro estudio se aplicó Enoxaparina 40mg/24 horas.

¿Cuánto tiempo ha de prolongarse la profilaxis?

- Según nuestros resultados, debería de realizarse profilaxis antitrombótica con enoxaparina 40mg/24 horas durante las 4 semanas posteriores a la intervención quirúrgica ($26,83 \pm 12$ días, resultó significativo para el no desarrollo de ETV) en los pacientes que cumplan los siguientes factores de riesgo:
 - Resección pulmonar.
 - Resección mayor.
 - Duración de la intervención quirúrgica superior a las 4 horas.
 - Estancia media hospitalaria superior a las 2 semanas.
- Se debería valorar también en aquellos pacientes con abordaje quirúrgico no

VATS y en aquellos con diagnóstico oncológico.

- En el resto de pacientes sometidos a una intervención quirúrgica programada de cirugía torácica, podría limitarse la profilaxis a la estancia hospitalaria, ya que la extensión de la profilaxis al domicilio no ha resultado significativa para la reducción de ETV en nuestro estudio. La AEC, recomienda al menos 7 días o hasta el alta hospitalaria(2).

- Para la profilaxis de la ETV en pacientes oncológicos (73):

- Aquellos sometidos a cirugía mayor por cáncer debería prolongarse al menos de 7 a 10 días.

- Se debería valorar extender la profilaxis con HBPM hasta 4 semanas desde la intervención en los siguientes casos:

- Pacientes con movilidad limitada.
 - Pacientes obesos.
 - Historia de ETV previa.
 - Pacientes con varios factores de riesgo.

Con lo señalado anteriormente este estudio propone el siguiente algoritmo de profilaxis antitrombótica (Figura 29)

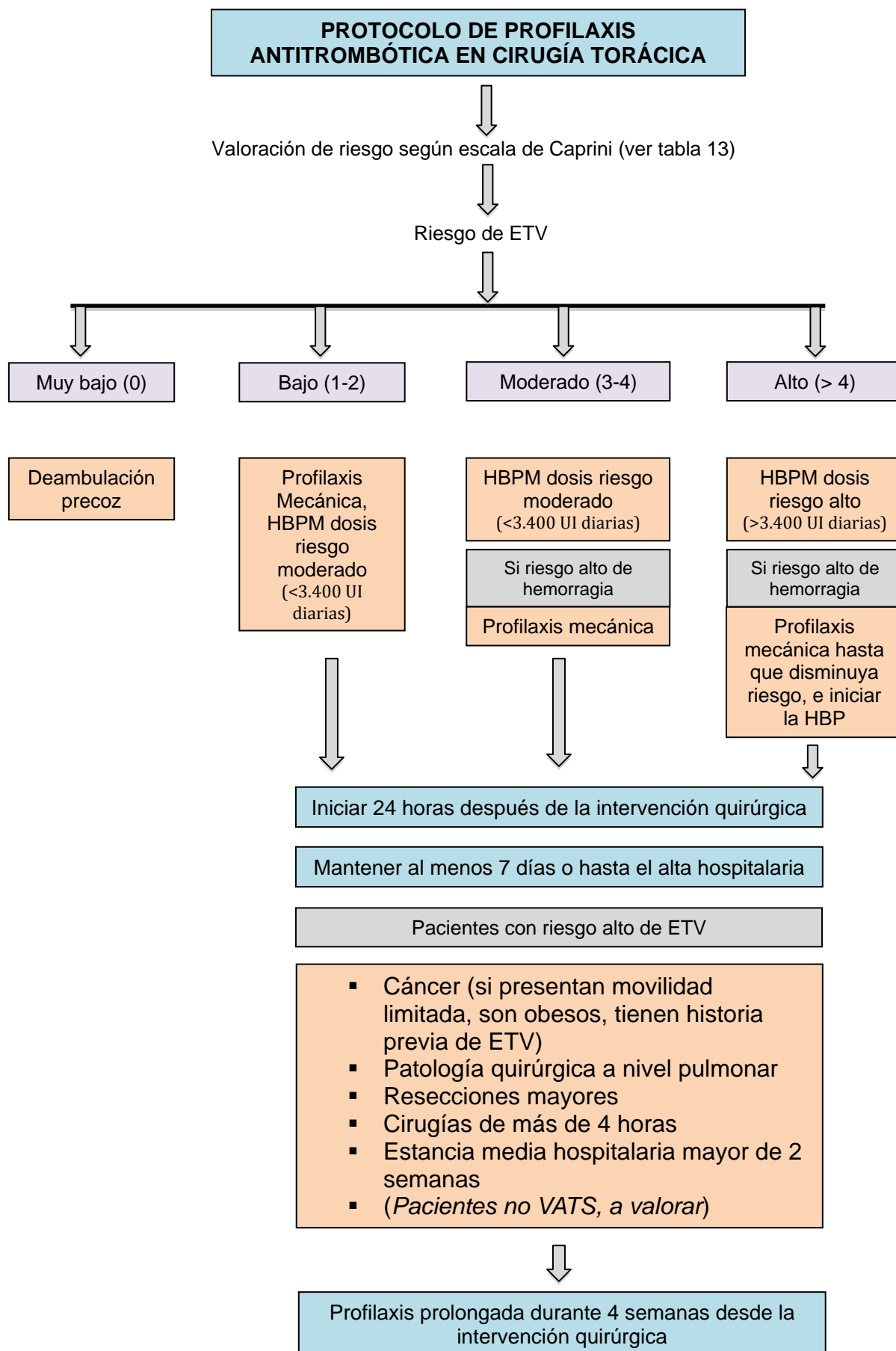


Figura 29. Algoritmo de profilaxis antitrombótica en cirugía torácica siguiendo las recomendaciones de la ACCP, ASCO, AEC y resultados obtenidos en nuestro estudio

UTILIDAD DE LOS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO PRECOZ DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA EN PACIENTES ASINTOMÁTICOS, EN EL POSTOPERATORIO DE CIRUGÍA TORÁCICA

A pesar de que la tromboprofilaxis farmacológica ha sido ampliamente utilizada desde la década de 1980, la enfermedad tromboembólica sigue suponiendo una complicación postoperatoria, con una implicación potencialmente mortal. Para conseguir un diagnóstico precoz y que pueda llevarse a cabo un tratamiento también precoz, en nuestro estudio hemos valorado el papel de los métodos de screening (mediante la determinación de D-dímero, realizando una ecografía Doppler de miembros inferiores y una exploración física de miembros inferiores) para la detección de la TVP en adultos asintomáticos que se someten a tromboprofilaxis farmacológica, durante el postoperatorio de cirugía torácica. De la bibliografía revisada, no se han encontrado resultados referentes a esta especialidad quirúrgica.

6.1. DETERMINACIÓN DE D-DÍMERO

Son múltiples los artículos que refrendan su utilidad como método diagnóstico, teniendo en cuenta que ha de conocerse la sensibilidad del método de determinación de D-Dímero utilizado, ya que en función de éste, se otorga al resultado una sensibilidad alta, moderada o baja. Se considera a la determinación por ELISA el patrón oro. Un D-Dímero de alta sensibilidad negativo excluye ETV en pacientes con probabilidad clínica baja o intermedia (14). Por ejemplo, en una revisión sistemática de 78 estudios llevada a cabo por Stein et al (129), un resultado negativo mediante ELISA cuantitativo rápido (método que además, en general domina la clasificación comparativa entre los ensayos), se considera tan útil como una exploración pulmonar normal o una ecografía doppler negativa.

Sin embargo la utilidad clínica del D-Dímero postoperatorio para el diagnóstico de TVP es controvertido.

En nuestro estudio los valores medidos de D-Dímero son equivalentes en los pacientes que desarrollaron ETV y en los que se mantuvieron libres de enfermedad ($p= 0,723$). Con una media elevada en ambos grupos, por encima

del umbral institucional ($>0,5\mu\text{g/ml}$). Este resultado sugiere que el análisis de D-dímero no resulta útil como método de diagnóstico precoz. No se puede establecer comparaciones con otros estudios en cirugía torácica. Sí, en el ámbito de la traumatología que es la especialidad quirúrgica que más ha publicado al respecto, como la investigación de An TJ et al (130), que aporta resultados comparables a los nuestros. En un total de 177 pacientes sometidos a artroplastia primaria de cadera o rodilla, se midió D-Dímero sérico en el preoperatorio, perioperatorio y postoperatorio de 2 y 6 semanas. Concluyendo que era una prueba ineficaz para el diagnóstico de TVP sintomática en el período postoperatorio agudo, ya que, la fibrinólisis extravascular, un proceso esencial en la cicatrización de las heridas, mantiene la elevación prolongada de este marcador. También Rafee et al en el mismo contexto quirúrgico, desestiman realizar una determinación de D-Dímero para el cribado de ETV (131).

Sin embargo los resultados encontrados por Chung-Jen Chen et al (132) en el postoperatorio de artroplastia de cadera y rodilla y por Masuda et al (133) en pacientes con lesión medular aguda, difieren de los anteriores y encuentran utilidad en la determinación de D-Dímero, para el diagnóstico precoz de ETV.

6.2. ECO DOPPLER DE MIEMBROS INFERIORES:

La evaluación de la precisión de la ecografía en pacientes asintomáticos ha dado resultados heterogéneos. Dado que hay pocos datos sobre el cribado de ETV con Eco Doppler de miembros inferiores, investigamos la utilidad de un programa de detección de TVP en pacientes de cirugía torácica. En nuestro estudio realizamos esta prueba de imagen a las tres semanas del alta hospitalaria, coincidiendo con el día de revisión en consultas externas. En un total de 106 pruebas, se encontró un único paciente con signos de TVP. Por ello concluimos que no es posible determinar la utilidad de la Eco Doppler como método de *screening*.

En un estudio similar publicado por Agzarian et al (112), con 157 pacientes sometidos a resección pulmonar por malignidad y a una angiografía de tórax con protocolo de embolismo pulmonar y una ecografía Doppler venosa bilateral de miembros inferiores a los 30 ± 5 días después de la cirugía para

determinar la tasa de ETV postoperatoria. Se halló una prevalencia del 12,1% (8,9% EP y 1,9% TVP). Por lo que concluyen que a pesar de la adherencia a las pautas de profilaxis estándar en los hospitales, los eventos de ETV son frecuentes, a menudo asintomáticos, y con una significativa morbilidad y mortalidad asociadas. Por lo que se requiere más investigación sobre el papel potencial de la detección precoz y garantizar una profilaxis extendida. Michiels et al, con la intención de investigar en la detección precoz, hace en su estudio una valoración crítica del diagnóstico no invasivo de ETV (134). Para el autor y sus colaboradores la ecografía de compresión en serie es segura pero teniendo en cuenta que habría que repetir 100 para encontrar 1 ó 2 con criterios positivos para TVP, no resulta rentable.

En la línea de repetición sucesiva de esta exploración, Dermody et al (135), sometieron a 174 pacientes neuroquirúrgicos a un cribado semanal mediante ultrasonidos Doppler y encontraron que a pesar de la quimioprofilaxis el 19,3% desarrollaron una TVP y que además, la repetición de eco doppler ayudó a detectar la progresión proximal, en el seguimiento de la TVP a corto plazo en el 13,3%, por lo que corroboran la importancia del cribado mediante la exploración con ultrasonidos de los miembros inferiores, de forma sucesiva.

En un metanálisis publicado por Kassaï B, et al (136) que incluía 45 artículos comparando prospectivamente la ecografía con la venografía para el diagnóstico de TVP en pacientes asintomáticos, se llegó a la conclusión de que la ecografía era precisa para el diagnóstico de TVP en pacientes asintomáticos postoperatorios ortopédicos, especialmente para la trombosis localizada en las venas proximales. En los estudios de nivel 1, (estudios de alta calidad con inscripción consecutiva de pacientes, evaluación ciega de las dos técnicas y ausencia de sesgo de verificación) la probabilidad de ecografía positiva en las venas proximales fue 37 veces superior (IC 95% 65 - 2200) y en las venas distales 32 veces superior (IC 95% 7,5 -135) en los pacientes que presentaban TVP con respecto a los que no. La revisión realizada se distribuía con la siguiente representación: 41 estudios en traumatología, 2 estudios de cirugía abdominal, 2 de neurocirugía y 2 de otras especialidades quirúrgicas.

6.3. EXAMEN FÍSICO DE MIEMBROS INFERIORES

Considerando que el dolor en las piernas y sensibilidad en la pantorrilla y la fosa poplíteica pueden ser el resultado de otras afecciones alternativas. Nuestro estudio centró la exploración en los aspectos que la escala de Wells (24) otorga valor a la hora de establecer la probabilidad clínica de TVP:

- Sensibilidad localizada a lo largo de la distribución del sistema venoso profundo.
- Inflamación de toda la pierna.
- Inflamación de la pantorrilla mayor o igual que la pierna asintomática (medida 10 cm por debajo de la tuberosidad tibial).
- Edema puntual.
- Venas superficiales colaterales (no varicosas).

No se recogió ningún paciente con exploración significativa. Como ya se vio en el apartado anterior sí se confirmó un paciente con diagnóstico de TVP. Por lo tanto, no se puede determinar la utilidad de la exploración física como método de screening. No se han encontrado estudios, que analicen la exploración física como un método independiente de diagnóstico de TVP. Sí el conjunto de la escala de Wells o la combinación con la determinación de D-dímero (137), pudiendo incluso prescindir de los ultrasonidos (138). La bibliografía publicada se centra en pacientes con sospecha de ETV. No asintomáticos.

VI. CONCLUSIONES

1. No se ha podido demostrar la hipótesis de que la tromboprofilaxis domiciliaria con HBPM de administración subcutánea en pacientes sometidos a un procedimiento de cirugía torácica de forma programada, previene el desarrollo de ETV durante el período perioperatorio.
2. Los pacientes diagnosticados de ETV habían mantenido un menor tiempo de exposición a la profilaxis antitrombótica, existiendo relación entre ambos parámetros.
3. Se estimaron las siguientes variables relacionadas con el desarrollo de ETV: padecer una neoplasia, afección pulmonar quirúrgica, practicar un abordaje quirúrgico abierto, cirugías superiores a 4 horas y estancias medias prolongadas de más de dos semanas.
4. Se identifican como factores de riesgo independientes de ETV la estancia media hospitalaria, presentar una patología quirúrgica a nivel pulmonar, llevar a cabo una resección mayor y el tiempo quirúrgico.
5. La administración de profilaxis antitrombótica con enoxaparina 40mg/24horas resulta segura en cuanto a la tasa de reacciones alérgicas, hemorragia postoperatoria y transfusión de hemoderivados obtenidas.
6. Con los resultados obtenidos, la determinación de D-Dímero y la realización de un ECO DOPPLER de miembros inferiores, no se pueden considerar como pruebas de diagnóstico precoz de trombosis venosa profunda, en el postoperatorio de los pacientes sometidos a una cirugía torácica de forma programada.

VII. RESUMEN

Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa en sus dos formas habituales de presentación, trombosis venosa profunda y su complicación más grave el tromboembolismo pulmonar, ha adquirido gran importancia dentro de la patología médica, por el incremento de su incidencia, el impacto en la morbimortalidad, el coste sanitario y consumo de recursos.

La tromboembolia, es un fenómeno complejo, de producción y desprendimiento de trombos, que ocluyen porciones del sistema vascular. Si el área afectada es la circulación pulmonar, su manifestación clínica será la embolia pulmonar. Las estimaciones más recientes en nuestro país determinan una incidencia de 154 nuevos casos de ETV por 100.000 habitantes cada año.

A pesar de ser una entidad importante y que puede aumentar hasta ocho veces la mortalidad después de una resección pulmonar, esta enfermedad es poco conocida en el contexto de la cirugía torácica y pocos son los autores que han estudiado este problema. Globalmente se considera una incidencia total menor del 5% pero puede superar el 10% en el grupo de alto riesgo.

El riesgo de tromboembolismo venoso se percibe como alto en los pacientes de nuestra especialidad, sobre todo en aquellos con cáncer de pulmón. Sin embargo, los estudios existentes obtienen conclusiones y recomendaciones inconsistentes en términos de tromboprofilaxis.

Objetivos

El objetivo de este trabajo es determinar la eficacia de la tromboprofilaxis domiciliaria con HBPM como método preventivo de desarrollar ETV en pacientes intervenidos de Cirugía Torácica y estratificar el riesgo de ETV según la comorbilidad de los pacientes, las características de la cirugía y del postoperatorio; así como determinar la seguridad de la administración de HBPM y establecer la utilidad de la determinación de D-Dímero sérico y la Ecografía Doppler de miembros inferiores, como método de diagnóstico precoz de ETV.

Material y métodos

Realizamos un estudio de cohortes prospectivo con un grupo de control histórico de pacientes intervenidos en el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario de la Princesa.

Se incluyeron a los pacientes sometidos a un procedimiento quirúrgico de forma programada con anestesia general por patología quirúrgica torácica desde marzo de 2011 a marzo de 2013 y que recibieron profilaxis antitrombótica con HBPM en su domicilio (Enoxaparina en dosis de 40mg/24horas, iniciándose 24 horas después de la intervención quirúrgica y hasta completar 3 semanas de tratamiento domiciliario). La muestra se completó con las historias clínicas de todos los pacientes operados de forma programada con anestesia general por lesión torácica en 2009, periodo correspondiente al último año en el que no se prescribió profilaxis antitrombótica al alta hospitalaria.

En el grupo prospectivo se realizó una determinación de D-Dímero sérico y una exploración de miembros inferiores con Ecografía Doppler a las tres semanas del alta hospitalaria.

Se excluyeron del estudio a los pacientes con diagnóstico de neumotórax que precisan intervención quirúrgica para resección de bullas, con diagnóstico de hiperhidrosis que requerían la realización de una simpatectomía, así como pacientes con pectus carinatum y excavatum, debido a que por edad y comorbilidad no presentarían características semejantes al resto de la muestra. Tampoco se incluyeron a los pacientes que precisaron una intervención quirúrgica urgente o que permanecieron ingresados más de un día, antes de la cirugía.

Se analizaron variables demográficas, preoperatorias, intraoperatorias, del postoperatorio y relacionadas con la enfermedad tromboembólica. El análisis de los datos se llevó a cabo con el programa estadístico SPSS 20^a ed ®. Se consideraron como significativos valores de $p < 0,05$.

Resultados

La muestra de nuestro estudio la conforman 250 pacientes. Distribuidos en un grupo prospectivo de 125 casos recogidos desde marzo de 2011 a marzo de 2013 que habían recibido profilaxis antitrombótica en su domicilio y 125 pacientes que formaban parte del grupo control, aquellos operados en el último año de profilaxis antitrombótica solamente a nivel hospitalario.

Se comprobó una extensa homogeneidad entre ambos grupos de estudio. De todas las variables analizadas sólo se observaron las siguientes diferencias significativas: un mayor registro de hábito tabáquico (78,4% frente a 63,2%; $p=0,008$) y de neoplasias (80,6% frente a 70,4%; $p=0,020$) en el grupo con profilaxis domiciliaria; y en la cohorte sin profilaxis domiciliaria se registraron más complicaciones pleuropulmonares (14,4% frente a 25,6%; $p=0,040$) y se describieron el total de las reintervenciones quirúrgicas anotadas ($p=0,013$).

Siete pacientes presentaron algún episodio tromboembólico, lo que supone una prevalencia global del 2,8%. El 86% de los episodios se produjeron después de que el paciente había recibido el alta hospitalaria y sólo un caso se produjo dentro del ingreso. En función de la administración de profilaxis antitrombótica 5 de los pacientes con diagnóstico de ETV, pertenecían al grupo de profilaxis extendida, sin hallarse diferencia significativa a la hora de desarrollar ETV en función de la administración de HBPM ($p=0,446$). Sí resultó significativo el tiempo de exposición de HBPM para el desarrollo de enfermedad tromboembólica venosa ($p=0,010$). El grupo que desarrolló un evento tromboembólico tuvo una media de 15,25 días \pm 10 de profilaxis y el que no padeció ningún evento tromboembólico mantuvo la profilaxis durante 26,83 días \pm 12. El 77,6% de los pacientes cumplió una adherencia terapéutica superior a las tres semanas.

Se identificaron varias variables relacionadas con el desarrollo de ETV. En el grupo prospectivo: cáncer ($p=0,048$), localización pulmonar de la lesión objeto de la cirugía ($p=0,037$), un abordaje quirúrgico abierto ($p=0,050$), las cirugías largas de más de cuatro horas ($252 \pm 111,4$; $p=0,036$) y estancias medias de más de dos semanas ($16,6 \pm 27$; $p=0,012$). En la cohorte histórica fue significativa la estancia media ($13 \pm 9,8$; $p=0,018$).

Además en el análisis multivariante se identificó que el riesgo de padecer una ETV en los pacientes con patología quirúrgica a nivel pulmonar, era más de 6 veces superior a aquellos que presentan una afectación mediastínica, pleural o en la pared torácica (OR 6,62; I.C.95% 1,30-34) y que el riesgo de aquellos sometidos a una resección mayor (neumonectomía, bilobectomía, lobectomía, timectomía, desbridamiento y decorticación) era 13 veces superior a aquellos sometidos a una resección menor (segmentectomía, resección atípica o cuña, biopsia, tumorectomía) (OR 13,86; I.C.95% 1,78-37,73).

También se identificó que cada día de estancia media suponía un aumento del riesgo de para el desarrollo de ETV (OR 1,40; I.C.95% 1,33-1,56) y que esta relación también se podía contemplar en el análisis del tiempo empleado en cada cirugía (OR 1,30; I.C.95% 1,20-1,64).

De los 250 casos estudiados, dos presentaron una reacción alérgica a la HBPM, Siete pacientes (2,8%) precisaron transfusión de hemoderivados y sólo tres requirieron una reintervención quirúrgica para solventar el sangrado postoperatorio (1,2%). Las complicaciones hemorrágicas se produjeron en el postoperatorio inmediato.

En el análisis de los métodos de diagnóstico precoz de trombosis venosa profunda en pacientes asintomáticos, los valores medidos de D-dímero se podían asumir iguales en los grupos que padecen ETV y los que no padecen ETV ($p=0,723$) y de las 106 pruebas Eco Doppler llevadas a cabo solamente se registró a un paciente con signos compatibles con trombosis venosa profunda.

Conclusiones

No se ha podido demostrar la hipótesis de que la tromboprofilaxis domiciliaria con HBPM de administración subcutánea en pacientes sometidos a un procedimiento de cirugía torácica de forma programada, previene el desarrollo de ETV durante el período perioperatorio.

Los pacientes diagnosticados de ETV habían mantenido un menor tiempo de exposición a la profilaxis antitrombótica, existiendo relación entre ambos parámetros.

Se estimaron las siguientes variables relacionadas con el desarrollo de ETV: padecer una neoplasia, afección pulmonar quirúrgica, practicar un abordaje

quirúrgico abierto, cirugías superiores a 4 horas y estancias medias prolongadas de más de dos semanas.

Se identifican como factores de riesgo independientes de ETV la estancia media hospitalaria, presentar una patología quirúrgica a nivel pulmonar, llevar a cabo una resección mayor y el tiempo quirúrgico.

La administración de profilaxis antitrombótica con enoxaparina 40mg/24horas resulta segura en cuanto a la tasa de reacciones alérgicas, hemorragia postoperatoria y transfusión de hemoderivados obtenidas.

Con los resultados obtenidos, la determinación de D-dímero y la realización de un ECO DOPPLER de miembros inferiores, no se pueden considerar como pruebas de diagnóstico precoz de trombosis venosa profunda, en el postoperatorio de los pacientes sometidos a una cirugía torácica de forma programada

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jurado J, Bosch JA, Botey M, Monreal L, Vilardel M, et al. Angiología e hipertensión arterial. In: Rozman C. editor. Medicina Interna. Vol 1. 12ª ed. España: Doyma; 1992. p. 601-67.
2. Arcelus Martínez JI, Ramos Rodriguez JL. Prevención de la Enfermedad Tromboembólica Venosa en Cirugía General y del Aparato Digestivo. Recomendaciones del Grupo de Trombosis de la Asociación Española de Cirujanos (AEC). 2ª ed. Barcelona: Esmon Publicidad; 2014.
3. Guijarro Merino R, Montes Santiago J, San Román Terán CM. Epidemiología hospitalaria de la enfermedad tromboembólica venosa en España. Mes Clin (Barc). 2008;131: 2-9.
4. Monreal M. Estudio sobre la Enfermedad Tromboembólica Venosa en España. 2006.
5. Hall, Guyton. Hemostasia y coagulación sanguínea. In: Hall J.E, editor. Tratado de Fisiología Médica. Vol 1. 12ª ed. Barcelona: Gea Consultoría Editorial; 2011. p. 451-61.
6. Heit JA, O' Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. Arch Intern Med. 2002;162:1245-8.
7. Ozsü S, Oztuna F, Bulbul Y. The role of risk factors in delayed diagnosis of pulmonary embolism. Am J Emerg Med. 2011;29:26-32.
8. Arcelus J.I, Monreal M, Caprini JA, Guisado JG, Soto MJ, Nuñez MJ, et al. Clinical presentation and time-course of postoperative venous thromboembolism: Results from the RIETE Registry. Thromb Haemost. 2008;99:546-51.
9. Bick RL. Cancer Associated Thrombosis. N Engl J Med. 2003;349:109-11.
10. Mandalà M, Barni S, Floriani I, Isa L, Fornarini G, Marangolo M et al. Incidence and clinical implications of venous thromboembolism in advanced colorectal cancer patients: The "GISCAD-alternating schedule" study findings. European Journal of Cancer. 2009;45:64-9.
11. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. Lancet. 1999;353:1258-65.
12. Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, Rosene-Montella K, Rodger M. Pulmonary embolism in pregnancy. Lancet. 2010;375(9713):500-12.

13. Sultan AA, Wet J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *Br J Haematol*. 2012;156:366-73.
14. Uresandi F, Monreal M, García-Bragadoc F, Domenech P, Lecumberri R, Escribano P, et al. National Consensus on the Diagnosis, Risk Stratification and Treatment of Patients with Pulmonary Embolism. *Archivos de bronconeumologia*. 2013;49:534-47.
15. Lapostolle F, Surget V, Borron SW, Desmaizieres M, Sordelet D, Lapandry C, et al. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med*. 2001;345:779-83.
16. Pérez-Rodríguez E, Jimenez D, Díaz G, Perez-Walton I, Luque M, Guillén C, et al. Incidence of air travel-related pulmonary embolism at the Madrid-Barajas airport. *Arch Intern Med*. 2003;163:2766-70.
17. Crowther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. *Ann Intern Med*. 2003;138:128-34.
18. Weitz JI, Middeldorp S, Geerts W, Heit JA. Thrombophilia and new anticoagulant drugs. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2004:424-38.
19. De la Calzada CS, Sánchez Sánchez V, Martín MT, Tello de Meneses R, Sánchez MA, Jiménez JD, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en tromboembolismo e hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:194-210.
20. Available from: http://www.iqb.es/cardio/trombosis/guias/guia05/g5_005.htm.
21. Birdwell BG, Rascope GE, Whitsett TL, Durica SS, Comp PC, George JM, et al. The clinical validity of normal compression ultrasonography in outpatients suspected of having deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1998;128:1-7.
22. Huisman MV, Büller HR, Ten Cate JW, Vreeken J. Serial impedance plethysmography for suspected deep venous thrombosis in outpatients. The Amsterdam General Practitioner Study. *N Engl J Med*. 1986;314:823-8.
23. Hull R, Hirsh J, Sackett DL, Taylor DW, Carter C, Turpie AG, et al. Clinical validity of a negative venogram in patients with clinically suspected venous thrombosis. *Circulation*. 1981;64:622-5.
24. Wells PS. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. *J Tromb Haemost*. 2007;5:41-50.

25. Van der Velde EF, Toll DB, Ten Cate-Hoek AJ, Oudega R, Stoffers HE, Bossuyt PM, et al. Comparing the diagnostic performance of 2 clinical decision rules to rule out deep vein thrombosis in primary care patients. *Ann Fam Med*. 2011;9.
26. Wells PS, Anderson DR, Bormains J, Guy F, Michell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*. 1997;350.
27. Tamariz LJ, Eng J, Segal JB. Usefulness of clinical prediction rules for the diagnosis of venous thromboembolism: a systematic review. *Am J Med*. 2004;117.
28. Lensing AWA, Büller HR. Objective tests for the diagnosis of venous thrombosis. 1996. In: *Disorders of thrombosis*. Philadelphia: Saunders; p. 239-57.
29. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141.
30. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149:315-52.
31. Othieno R, Abu Affan M, Okpo E, Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007.
32. Douketis JD. Treatment of deep vein thrombosis: what factors determine appropriate treatment? *Can Fam Physician*. 2005;51.
33. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:419S–94S.
34. Rubinstein I, Murray D, Hoffstein V. Fatal pulmonary embolia in hospitalized patients: an autopsy study. *Arch Intern Med*. 1988;148:1425-6.
35. Lindblad B, Sternby NH, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *Br Med J*. 1991;302:709-11.
36. Roca J RJ. Trastornos circulatorios del pulmón. In: C. R, editor. *Medicina Interna*. 1. 12 ed. p. 814-20.

37. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, et al. VIDAS. D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost.* 2009;101:886-92.
38. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. PIOPED II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2006;354:2317-27.
39. Mos IC, Klok FA, Kroft LJ, de Roos A, Dekkers OM, Huisman MV. Safety of ruling out acute pulmonary embolism by normal computed tomography in patients with an indication for computed tomography: Systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2009;7:1491-8.
40. Jiménez D, Aujesky D, Yusen RD. Risk stratification of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Br J Haematol.* 2010;151:415-24.
41. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:1041-6.
42. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV, Chatellier G, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: A systematic review. *Eur Heart J.* 2008;29:1569–77.
43. Jiménez D, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M, Martí D, et al. Troponin-based risk stratification of patients with nonmassive pulmonary embolism: Systematic review and metaanalysis. *Chest.* 2009;136:974-82.
44. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:425-30.
45. Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, van Bellen B, Bounameaux H, Brighton TA. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: A pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J.* 2013;11:21.
46. Agnelli G, Büller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369:799–808.

47. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014;129:764–72.
48. Büller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:1406-15.
49. Anderson CM, Overend TJ, Godwin J, Sealy C, Sunderji A. Ambulation after deep vein thrombosis: A systematic review. *Physioter Can*. 2009;61:133-40.
50. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Martí D, Briongos S, et al. Combinations of prognostic tools for identification of high-risk normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Thorax*. 2011;66:75-81.
51. Huisman MV, Fogteloo AJ, Klok FA. Thrombolysis not always necessary in patients with acute pulmonary embolism. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2014;158.
52. Jiang J, Jiao Y, Zhang X. The short-term efficacy of vena cava filters for the prevention of pulmonary embolism in patients with venous thromboembolism receiving anticoagulation: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Phlebology*. 2016.
53. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med*. 2006;355:1780–9.
54. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 2008;133:381S-453S.
55. Otero Candellera R, Grau Segura E, Jiménez Castro D, Uresandi Romero F, López Villalobos JL, Claderón Sandubete E, et al. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa. *Archivos de bronconeumología*. 2008;44:160-9.
56. Caprini JA. Anticoagulants for thrombosis prophylaxis following surgery: a continuing saga. *Thromb Haemost*. 2008;99:993-4.
57. Arcelus JI, Villar JM, Muñoz N. Should we follow the 9th ACCP guidelines for VTE prevention in surgical patients? *Thromb Res*. 2012;130 Suppl 1:4-6.
58. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:278S-325S.

59. Weitz JI, Hirsh J. New anticoagulant drugs. *Chest*. 2001;119:S95-107.
60. Lassen MR, Raskob G, Gallus A. ADVANCE-2. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2010;375:807-15.
61. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med*. 2010;363:2487-98.
62. Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Fancis CW, Friedman RJ, Huo MH, et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty*. 2009;24:1-9.
63. Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol*. 2006;25:101-61.
64. Hull RD, Schellon SM, Tapson VF, Monreal M, Samama MM, Nicol P, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;153:8-18.
65. Khorana AA. Risk assessment for cancer-associated thrombosis: what is the best approach? *Thromb Res*. 2012;129:10-5.
66. Gould M, Garcia DA, Wren SM, Karanickolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:227S-77S.
67. Bahl V, Hu HM, Henke PK, Wakefield TW, Campbell DA, Caprini JA. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. *Ann Surg*. 2010;251:344-50.
68. Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmuller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg*. 2001;88:913-30.
69. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, Tonelli F, Bonizzoni E, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg*. 2006;243:89-95.

70. Gonzalez R, Haines K, Nelson LG, Gallagher SF, Murr MM. Predictive factors of thromboembolic events in patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2006;2:30-5.
71. Gould MK, García DA, Wren SM, Karanickolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141:e227S-e77S.
72. Mandalà M, Barni S, Floriani I, Isa L, Fornarini G, Marangolo M, et al. Incidence and clinical implications of venous thromboembolism in advanced colorectal cancer patients: The “GISCAD-alternating schedule” study findings. *Eur J Cancer*. 2009;45:65-73.
73. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2013;31:2189-204.
74. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136:E359–86.
75. Galcerán J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol*. 2017:1-27.
76. Dubey AK, Gupta U, Jain S. Epidemiology of lung cancer and approaches for its prediction: a systematic review and analysis. *Chin J Cancer*. 2016;35:71.
77. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JH, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015;10:1243-60.
78. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10:990-1003.
79. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10:1675-84.

80. Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10:1515-22.
81. Rami-Porta R, Asamura H, Travis WD, Rusch VW. Lung. In: Amin MB editor. *AJCC Cancer Staging Manual Eighth Edition*. Vol 1. 8^a ed. Chicago 2017. p. 431-56.
82. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients. *Eur Respir J*. 2009;34:17-41.
83. Lewis MI, McKenna RJ, Falk JA, Cjaux GE. Medical management of the thoracic surgery patient. 1^a ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 114.
84. Murthy SC. Thoracic Incisions. In: Patterson GA, Cooper JD, Deslauries J, Lerut A.E.M.R, editor. *Pearson's Thoracic & esophageal surgery*. Vol 1. 3^a ed. Philadelphia 2008. p. 119.
85. McKenna RJ Jr. Lobectomy by video-assisted thoracic surgery with mediastinal node sampling for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;107:879-81.
86. Gonzalez-Rivas D, Paradela M, Fernandez R, Delgado M, Fieira E, Mendez L, et al. Uniportal video-assisted thoracoscopic lobectomy: two years of experience. *Ann Thoracic Surg*. 2013;95:426-32.
87. Sihoe AD. The evolution of minimally invasive thoracic surgery: implications for the practice of uniportal thoracoscopic surgery. *J Thorac D*. 2014;6:S604-17.
88. Chambers A, Routledge T, Pilling J, Scarci M. Is video-assisted thoracoscopic surgical decortication superior to open surgery in the management of adults with primary empyema? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;11:171-7.
89. Smith JW, Franklin GA, Harbrecht BG, Richardson JD. Early VATS for blunt chest trauma: a management technique underutilized by acute care surgeons. *J Trauma*. 2011;71:102-5.
90. Rodríguez Panadero F. Diagnosis and Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma. *Archivos de bronconeumologia*. 2015;51:177-84.

91. Piriou V, Rossignol B, Laroche JP, Ffrench P, Lacroix P, Squara P, et al. Prevention of venous thromboembolism following cardiac, vascular or thoracic surgery. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2005;24:938-46.
92. Hachey KJ, Hewes PD, Porter LP, Ridyard DG, Rosenkranz P, McAneny D, et al. Caprini venous thromboembolism risk assessment permits selection for postdischarge prophylactic anticoagulation in patients with resectable lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151:37-44.
93. Dentali F, Malato A, Ageno W, Imperatori A, Cajozzo M, Rotolo N, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients undergoing thoracotomy for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:705-6.
94. Sandri A, Papagiannopoulos K, Milton R, Kefaloyannis E, Chaudhuri N, Poyser E, et al. Major morbidity after video-assisted thoracic surgery lung resections: a comparison between the European Society of Thoracic Surgeons definition and the Thoracic Morbidity and Mortality sistem. *J Thorac Dis.* 2015;7:1174-80.
95. Scott WJ, Allen MS, Darling G, Meyers B, Decker PA, Putnam JB, et al. Video-assisted thoracic surgery versus open lobectomy for lung cancer: a secondary analysis of data from the American College of Surgeons Oncology Group Z0030 randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139:976-81.
96. Gómez-Hernández MT, Rodríguez-Pérez M, Novoa-Valentín N, Jiménez-López M, Aranda-Alcaide JL, Varela-Simó G. Prevalencia de la enfermedad tromboembólica venosa en cirugía torácica programada. *Arch Bronconeumol.* 2013;49:297-302.
97. Agzarian J, Hanna WC, Schneider L, Schieman C, Finley CJ, Peysakhovich Y, et al. Postdischarge venous thromboembolic complications following pulmonary oncologic resection: An underdetected problem. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151:992-9.
98. Nguyen D, Lee SJ, Libby E, Verschraegen C. Rate of thromboembolic events in mesothelioma. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:1032-8.
99. Koksall D, Safak O, Ozcan A, Agackiran Y, Erturk H, Findik G. Thromboembolic Events in Malignant Pleural Mesothelioma. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016;22:390-4.

100. Billè A, Okiror L, Karenovics W, Pilling J, Lang-Lazdunski L. What is the optimum strategy for thromboembolic prophylaxis following extrapleural pneumonectomy in patients with malignant pleural mesothelioma? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;15:201-3.
101. Elikowski W, Dyszkiewicz W, Małek M, Karman K, Kasprzyk M, Dworacki G, et al. Venous thromboembolism in a patient with noninvasive thymoma and a history of pemphigus. *Kardiologia Pol.* 2009;67:999-1003.
102. Patel A, Anraku M, Darling GE, Shepherd FA, Pierre AF, Waddell TK, et al. Venous thromboembolism in patients receiving multimodality therapy for thoracic malignancies. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138:843-8.
103. Shea-Budgell MA, Wu CM, Easaw JC. Evidence-based guidance on venous thromboembolism in patients with solid tumours. *Curr Oncol.* 2014;21:e504-14.
104. Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT, Bueno R, Richards W, Lukanich J, Mentzer SJ, et al. Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128:138-46.
105. Mason DP, Quader MA, Blackstone EH, Rajeswaran J, DeCamp MM, Murthy SC, et al. Thromboembolism after pneumonectomy for malignancy: an independent marker of poor outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131:711-8.
106. Di Nisio M, Peinemann F, Porreca E, Rutjes AWS. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in patients undergoing cardiac or thoracic surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;19.
107. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:975-80.
108. Bottaro FJ, Elizondo MC, Doti C, Bruetman JE, Perez Moreno PD, Bullorsky EO, et al. Efficacy of extended thrombo-prophylaxis in major abdominal surgery: what does the evidence show? A meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2008;99:1104-11.
109. Huo MH, Muntz J. Extended thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparins after hospital discharge in high-risk surgical and medical patients: a review. *Clin Ther.* 2009;31:1129-41.

110. Hull RD, Pineo GF, Stein PD, Mah AF, MacIsaac SM, Dahl OE, et al. Extended out-of-hospital low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep venous thrombosis in patients after elective hip arthroplasty: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2001;135:858-69.
111. Agzarian J, Linkins LA, Schneider L, Hanna WC, Finley CJ, Schieman C, et al. Practice patterns in venous thromboembolism (VTE) prophylaxis in thoracic surgery: a comprehensive Canadian Delphi survey. *J Thorac Dis.* 2017;9:80-7.
112. Agzarian J, Hanna WC, Schneider L, Schieman C, Finley CJ, Peysakhovich Y, et al. Postdischarge venous thromboembolic complications following pulmonary oncologic resection: An underdetected problem. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151:992-9.
113. Papageorgiou C, Vandreden P, Marret E, Bonnet F, Robert F, Spyropoulos A, et al. Lobectomy and postoperative thromboprophylaxis with enoxaparin improve blood hypercoagulability in patients with localized primary lung adenocarcinoma. *Thromb Res.* 2013;132:584-91.
114. Attaran S, Somov P, Awad WI. Randomised high- and low-dose heparin prophylaxis in patients undergoing thoracotomy for benign and malignant disease: effect on thrombo-elastography. *Euro J Cardiothorac Surg.* 2010;37(6):1384-90.
115. Cade JF, Clegg EA, Westlake GW. Prophylaxis of venous thrombosis after major thoracic surgery. *Aust N Z J Surg.* 1983;53:301-4.
116. Azorin JF, Regnard JF, Dahan M, Pansart M. Efficacy and tolerability of fraxiparine in the prevention of thromboembolic complications in oncologic thoracic surgery. *Ann Cardiol Angeiol.* 1997;46:341-7.
117. Patel M, Harris M, Tapply I, Longman R. Improving adherence to guidelines for extended venous thromboembolism prophylaxis in patients with colorectal cancer. *BMJ Qual Improv Rep.* 2013;22.
118. Schmeler KM, Wilson GL, Cain K, Munsell MF, Ramirez PT, Soliman PT, et al. Venous thromboembolism (VTE) rates following the implementation of extended duration prophylaxis for patients undergoing surgery for gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol.* 2013;128:204-8.
119. Valle JA, Ho PM. Medication adherence in secondary prevention post-myocardial infarction. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2014;16.

120. Arcelus JI, Felicissimo P. Venous thromboprophylaxis duration and adherence to international guidelines in patients undergoing major orthopaedic surgery: results of the international, longitudinal, observational DEIMOS registry. *Thromb Res.* 2013;131:e240-6.
121. De Martino RR, Goodney PP, Spangler EL, Wallaert JB, Corriere MA, Rzucidlo EM, et al. Variation in thromboembolic complications among patients undergoing commonly performed cancer operations. *J Vasc Surg.* 2012;55:1035-40.
122. Gangireddy C, Rectenwald JR, Upchurch GR, Wakefield TW, Henderson WG, Henke PK. Risk factors and clinical impact of postoperative symptomatic venous thromboembolism. *J Vasc Surg.* 2007;45:335-41.
123. Janni W, Bergauer F, Rjosk D, Lohscheidt K, Hagen FW. Prospective randomized study comparing the effectiveness and tolerance of various low-molecular-weight heparins in high risk patients. *Zentralbl Chir.* 2001;126:32-8.
124. Phan C, Vial-Dupuy A, Autegarden JE, Amsler E, Gaouar H, Abuaf N, et al. A study of 19 cases of allergy to heparins with positive skin testing. *Ann Dermatol Venereol.* 2014;141:23-9.
125. Seely AJ, Ivanovich J, Threader J, Al-Hussaini A, Al-Shehab D, Ramsay T, et al. Systematic classification of morbidity and mortality after thoracic surgery. *Ann Thorac Surg.* 2010;90:936-42.
126. Falcoz PE, Puyraveau M, Thomas PA, Decaluwe H, Hürtgen M5, Petersen RH, et al; Video-assisted thoracoscopic surgery versus open lobectomy for primary non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis of outcome from the European Society of Thoracic Surgeon database. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery.* 2016;49:602-9.
127. Paul S, Altorki NK, Sheng S, Lee PC, Harpole DH, Onaitis MW, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity than open lobectomy: a propensity-matched analysis from the STS database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139:366-78.
128. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G; Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141((2 Suppl)):e44S-88S.

129. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2004;140:589-602.
130. An TJ, Engstrom SM, Oelsner WK, Benvenuti MA, Polkowski GG, Schoenecker JG. Elevated d-Dimer Is Not Predictive of Symptomatic Deep Venous Thrombosis After Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016;31:2269 - 72.
131. Rafee A, Herlikar D, Gilbert R, Stockwell RC, McLauchlan GJ. D-Dimer in the Diagnosis of Deep Vein Thrombosis Following Total Hip and Knee Replacement: A Prospective Study. *Ann R Coll Surg Engl.* 2008;90:123-6.
132. Chen CJ, Wang CJ, Huang CC. The value of D-dimer in the detection of early deep-vein thrombosis after total knee arthroplasty in Asian patients: a cohort study. *Thromb J.* 2008;6:5.
133. Masuda M, Ueta T, Shiba K, Iwamoto Y. D-dimer screening for deep venous thrombosis in traumatic cervical spinal injuries. *Spine J.* 2015;15:2338-44.
134. Michiels JJ, Gadisseur A, Van Der Planken M, Schroyens W, De Maeseneer M, Hermesen JT, et al. A critical appraisal of non-invasive diagnosis and exclusion of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in outpatients with suspected deep vein thrombosis or pulmonary embolism: how many tests do we need? *Int Angiol.* 2005;24:27-39.
135. Dermody M, Alessi-Chinetti J, Iafrati MD, Estes JM. The utility of screening for deep venous thrombosis in asymptomatic, non-ambulatory neurosurgical patients. *J Vasc Surg.* 2011;53:1309-15.
136. Kassai B, Boissel JP, Cucherat M, Sonie S, Shah NR, Leizorovicz A. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of deep venous thrombosis in asymptomatic patients. *Thromb Haemost* 2004;91:655-66.
137. Rosa-Jiménez F, Rosa-Jiménez A, Lozano-Rodríguez A, Martín-Moreno P, Hinojosa-Martínez MD, Montijano-Cabrera ÁM. Is time to search the Wells Score 4.0? *Rev Clin Esp.* 2015;215:258-64.
138. Rahiminejad M, Rastogi A, Prabhudesai S, Mcclinton D, MacCallum P, Platton S, et al. Evaluating the Use of a Negative D-Dimer and Modified Low Wells Score in Excluding above Knee Deep Venous Thrombosis in an Outpatient

Population, Assessing Need for Diagnostic Ultrasound. ISRN Radiol.
2014;2015:519875

IX. ANEXO

ANEXO 1- HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

EPIDEMIOLOGIA

-Edad ____ a. -Sexo M F -Peso ____ kg -IMC ____ -IPA ____ p/a -Alcoholismo S N

-EPOC S N -Asma S N -DM S N

-Enf. Cardiovascular S N -ICC IAM IVC ACVA AAA

-I. Renal S N -Enf. Hepática S N

-CIRUGÍAS PREVIAS CON PROFILAXIS ANT. ____

-Tto. habitual: Antiagregante Anticoagulante Otros ____

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

-MASA PULMONAR S N

-Localización: LSD LMD LID LSI LJI HILIO D HILIO I

-Estadificación radiológica: T N M

-MASA MEDIASTINO S N

-Localización: ANT SUP MEDIO POST

-Tamaño ____ cm

-MASA PARED TÓRAX S N

-Localización: Costal Estral Condral

-Tamaño ____ cm

-PFR: FVC ____ (%), FEV1 ____ (%), DIFUSIÓN ____ MÁXIMO

CONSUMO

-COAGULACIÓN: TP ____ TC ____ INR ____ Fibrinógeno ____ D-D ____

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

-ABORDAJE: TORACOTOMÍA ESTERNOTOMÍA CVT

-RESECCIÓN: LOBECTOMÍA BILOBECTOMÍA NEUMONECTOMIA SEGMENTECTOMÍA

ATÍPICA RESECCIÓN BIOPSIA

TIMECTOMÍA

-Nº DRENAJES: 1 2 3

-TIEMPO DE CIRUGÍA

ESTANCIA HOSPITALARIA

-Días ____ -Régimen HBPM: Tipo ____ Dosis ____

-COMPLICACIONES

-Respiratorias: Atelectasia Derrame Infección VM Traslado UVI

-Cardiológicas: Arritmia (TSV) Isquemia Shock

-Renales: I. Renal Diálisis

-Necesidad reintervención: S N

FAP Empiema Fistula Sangrado

-Quirúrgicas: Infección-herida Empiema FAP Sangrado

-Necesidad de transfusión: S N

-Mortalidad perioperatoria: S N . Día ____

REVISIÓN 4 SEMANAS

-D-DÍMERO ____ u

-ECO-DOPPLER:

-Trombosis S N

-Localización: Proximal Distal Femoral S-P Poplitea

-TEP S N

-Localización TAC

-COMPLICACIONES S N

-Respiratorias: Atelectasia Derrame Infección

-Cardiológicas: Arritmia (TSV) Isquemia

-Renales: I. Renal Diálisis

-Necesidad reintervención: S N

FAP Empiema Fistula Sangrado

-Quirúrgicas: Infección-herida Empiema FAP Sangrado Serosa

-Mortalidad perioperatoria: S N . Día ____